

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

# **Auswirkung der Isoniazid Resistenz auf die Behandlungsergebnisse einer Stan- dard-DOTS und alternativer Therapiere- gime in der Kirgisischen Republik**

---

---

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Irina Bykova  
aus  
Raskildino/Russland  
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Jürgen Behr

---

Mitberichterstatter:

PD Dr. Andrea Rachow-Walkowitz

Priv. Doz. Dr. Konrad Trülzsch

---

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Korkut Avsar

---

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2021

## Zusammenfassung

**Einführung:** Medikamentenresistenz stellt eine weltweite Bedrohung bei der Bekämpfung von Tuberkulose (TB) dar. Medikamentenresistente Tuberkulosen sind schwerer behandelbar und bleiben oftmals länger infektiös (1). Besonders bedeutsam ist dabei die multiresistente Tuberkulose, bei der eine gleichzeitige Resistenz mindestens gegenüber den beiden wichtigsten Erstrangmedikamenten Isoniazid (H, INH) und Rifampicin (R, RIF) vorliegt.

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) lag im Jahr 2018 weltweit bei 3,4% der neuen und 18% der zuvor behandelten Fälle eine multiresistente oder Rifampicin-resistente TB (MDR / RR-TB) vor, wobei der höchste Anteil in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion lag (2). Weltweit ist jedoch INH-monoresistente TB häufiger als MDR-TB. Es wird geschätzt, dass etwa 8% der TB-Patienten weltweit an RIF-sensibler ( $R_S$ ), aber INH-resistenter TB ( $H_R$ -TB) leiden (3).

Isoniazid ist eines der wichtigsten Erstlinienmedikamente zur Behandlung von aktiver und latenter TB-Infektion (LTBI). Der Verlust von INH, eines Medikaments mit starker früher bakterizider Wirkung und günstigem Nebenwirkungsprofil, erschwert die Behandlung von aktiver TB (3-5). In den meisten Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen ist der Zugang zu der schnellen Resistenztestung mittels Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAAT) sehr begrenzt (6) und die herkömmlichen Kulturmethode wie Anzucht auf Löwenstein-Jensen-Medium sind dagegen sehr zeitaufwändig (7). Das führt zur Behandlung von zu spät erkannten INH-resistenten Stämmen mit den standardisierten Therapieschemata, was die Entstehung weiterer Resistenzen erleichtern kann.

Die Auswirkung der INH-Resistenz auf die klinischen Behandlungsergebnisse ist gegenwärtig sehr umstritten, da Daten, die genetische Mutationen mit klinischen Ergebnisparametern verknüpfen, begrenzt sind und prospektive Studien im Hinblick auf Behandlungsschemata und klinische Endpunkte fehlen (8, 9).

Unsere Studie wurde in der Kirgisischen Republik durchgeführt. Sie gehört zu den 30 Ländern mit der höchsten MDR-TB Belastung (10) und weist eine sehr hohe Prävalenz (27%) von INH-Monoresistenz auf (11).

**Ziele der Studie:** Dies ist erste retrospektive Kohorten-Vergleichsstudie, die die Wirkung der INH-Resistenz auf die Behandlungsergebnisse der Standard-DOTS-Therapie mit INH, RIF, EMB (Ethambutol) PZA (Pyrazinamid) und alternativer Therapie-Regime, wie neunmonatiger Therapie mit RIF, EMP, PZA und Zweitlinientherapie (*second line drugs*, SLD) in

Kirgistan untersuchte. Außerdem wurden die Behandlungserfolge verschiedener Therapieformen bei INH-resistenter, INH-sensibler und MDR-TB, sowie Auswirkung der HIV, Sputummikroskopie und früherer Vorbehandlungen auf INH-resistente TB analysiert und ebenso die häufigsten Genmutationen im Land dargestellt.

**Methoden:** In diese Kohorten-Vergleichsstudie wurden erwachsene Patienten aller Altersgruppen eingeschlossen, die zwischen 01.01.2013 und 01.07.2016 im TB-Krankenhaus Nummer 1 oder im nationalen TB-Zentrum in Bischkek mit einer TB-Behandlung begonnen haben. Die Kohorten wurden anhand Labordaten in INH-resistente, INH-sensible und MDR-TB eingeteilt. Innerhalb der Kohorten wurden die Patienten gemäß ihrer Therapieregime und -dauer in weitere Gruppen untergliedert: FLD (*first line drugs*), SLD und SLD nach Therapiewechsel mit Therapiedauer von 2-8 Monaten, 8,1-15 Monaten und 15,1 bis 30 Monaten. Die Therapieresultate für alle Tuberkuloseformen wurden in ein gutes (*cured, treatment completed, on treatment*) versus schlechtes (*lost to follow-up, treatment after lost to follow-up, relapse, treatment failure, death*) Outcome gegliedert.

**Ergebnisse:** Die Erfolgsrate bei der Behandlung der INH-resistenten TB in der Hauptstadt Bischkek betrug 82,5%. INH-monoresistente TB wurde im Vergleich zu der INH - sensiblen TB deutlich länger therapiert (12 vs. 7 Monate). Zweitlinienmedikamente wurden in 58% eingesetzt, während sie bei sensibler TB nur in 6,3% verwendet wurden.

In Bischkek wurden insgesamt etwa 26% der Isoniazid-resistenten Patienten länger als 2 Monate empirisch mit einer Standard-Kurzzeittherapie (DOTS-Schema) behandelt.

Der Anteil von Rückfällen, Therapieversagen und Todesfällen war dabei in der Gruppe INH-Resistenter, die eine Erstlinientherapie bis 8 Monate erhalten hat, deutlich höher als in der INH-sensiblen Gruppe.

31% der neuen Isoniazid resistenten TB Fälle mit wenigen begleitenden Resistenzen, die mit den Erstlinienmedikamenten INH, RIF, Pyrazinamid (PZA), Ethambutol (EMB) länger als 8 Monate behandelt wurden, zeigten einen 100% Behandlungserfolg.

Vorbehandelte Patienten mit INH-Resistenter TB wiesen einen signifikant höheren Anteil an ungünstigen Therapieergebnissen und eine längere Therapiedauer mit mehreren Zweitlinienmedikamenten auf, als neue TB-Fälle mit HR-TB.

In den komplizierteren Fällen mit mehreren begleitenden Resistenzen, bei denen neben Erstlinienmedikamente auch Zweitlinienmedikamente eingesetzt wurden, zeigten die Patienten schlechtere Therapieergebnisse, insbesondere wenn sie kein RIF erhalten hatten.

Die komplizierteren Fälle, die FLD plus ein Fluorchinolon (FQ) und ein injizierbares Medikament ( Z.b. Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin) erhielten, wurden im Mittel kürzer therapiert und zeigten bessere Therapieergebnisse als Patienten, die mit klassischen MDR-TB Regimen behandelt wurden.

Patienten mit zuvor behandelter TB und initial negativer Sputummikroskopie benötigten eine längere Therapiedauer und einen höheren Anteil an SLD.

Die Durchführung der molekularbiologischen Tests (mDST) für INH hatte eine positive Auswirkung auf die Länge der Therapie. Sie führte zu Verkürzung der gesamten Therapiedauer um 2,5 Monate, sowie der Dauer der empirischen Behandlung bis zur Therapieumstellung um einen Monat.

### **Schlussfolgerungen:**

Unsere Studie ist für Kirgisistan und Zentralasien von großer Bedeutung, da diese die erste Untersuchung der Auswirkungen der INH-Resistenz auf die Behandlungsergebnisse einer Standard-DOTS und alternativer Therapieregime darstellt. In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass eine Standard-DOTS-Therapie bei H<sub>R</sub>-TB zu signifikant schlechteren Behandlungsergebnissen führte als bei H<sub>S</sub>-TB. Eine verlängerte DOTS-Therapie von mehr als 8 Monate führte hingegen zu einem verbesserten Therapie - *Outcome*. Die Analyse der Therapieregime erbrachte, dass die Behandlung mit Erstlinienmedikamenten bessere Ergebnisse erzielte als eine empirisch durchgeführte MDR-TB-Therapie. Patienten mit H<sub>R</sub>-TB, die während der SLD-Therapie kein RIF erhielten, zeigten dabei schlechtere Therapie-Outcomes als Patienten mit RIF-haltiger Therapie.

Unsere Arbeit zeigte zudem, dass bei der Mehrheit der mikroskopie-negativen Proben in der Kirgisischen Republik keine molekularbiologische Resistenztestung durchgeführt wurde. Die frühzeitige Diagnose einer INH-Resistenz mittels mDST ermöglicht die Optimierung der H<sub>R</sub>-TB Therapie.

Angeichts der hohen Prävalenz von INH-Resistenzen in Kirgistan und Zentralasien ist es wichtig, den Einfluss der INH-Monoresistenz auf die Behandlungsergebnisse der H<sub>R</sub>-TB besser zu erforschen und optimale Therapieregime zu definieren. Von entscheidender Bedeutung ist dabei die Verbesserung der TB-Diagnostik mit Anwendung moderner Nukleinsäureamplifikationstests zu schneller Resistenzbestimmung vor Einleitung der Therapie.

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Granulombildung – wichtige Zytokine und zelluläre Interaktionen (Quelle: S. Suerbaum et al. (Hrsg.), Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016).....	7
Abbildung 2: Geschätzte TB-Inzidenz weltweit im Jahr 2018 (Quelle: WHO, Global Tuberculosis Report 2019).....	12
Abbildung 3: Geschätzte Prozentsatz von vorbehandelten TB-Fällen mit MDR / RR-TB im Jahr 2018 (Quelle: WHO, Global Tuberculosis Report 2019).....	13
Abbildung 4: Länderliste mit hoher Belastung von TB, TB / HIV und MDR-TB für den Zeitraum 2016–2020 (Quelle: WHO, Global Tuberculosis Report 2019).....	15
Abbildung 5: Inzidenz, Prävalenz und Mortalität in Kirgisistan im Verlaufe der Zeit (Quelle: Adambekova. A.D. Bischkek 2018).....	19
Abbildung 6: Behandlungsergebnisse von Patienten mit resistenten Formen der Tuberkulose. Blau: Therapie abgeschlossen oder Patient geheilt; Rot: Therapie abgebrochen; Grün: Therapieversagen; Lila: Patient verstorben (Quelle: Kadyrov A.S.. 7.Symposium zur TB-Behandlung in Bischkek, Kirgistan). ....	20
Abbildung 7: Datenextraktion für die Studie .....	29
Abbildung 8: Einteilung der Kohorten für die Studie. ....	29
Abbildung 9: Therapieregime in den H <sub>S</sub> , H <sub>R</sub> und MDR Gruppen. ....	30
Abbildung 10: Therapieergebnisse der H <sub>R</sub> -TB Gruppe untergliedert nach Therapieform und Dauer. ....	31
Abbildung 11: Therapieergebnisse in den Subgruppen Retreatment und New Patient der H <sub>R</sub> -Gruppe .....	33
Abbildung 12: Auswirkung der initialen Sputum Mikroskopie auf die Therapieergebnisse der H <sub>R</sub> -Gruppe. ....	34
Abbildung 13: Therapieergebnisse der H <sub>R</sub> - und H <sub>S</sub> -TB Gruppe untergliedert nach Therapieform und Dauer. ....	35
Abbildung 14: Therapieergebnisse der H <sub>R</sub> - und MDR-TB Gruppe untergliedert nach Therapieform und Dauer. ....	36
Abbildung 15: Mögliches Flussschema zur kombinierten RIF und INH Testung auf der GeneXpert Plattform (Quelle: <a href="https://www.cepheid.com/en/tests/Critical-Infectious-Diseases/Xpert-MTB-XDR">https://www.cepheid.com/en/tests/Critical-Infectious-Diseases/Xpert-MTB-XDR</a> ).....	48

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Treatment-Outcome. Kategorien modifiziert nach WHO Empfehlungen (Quelle: Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision, WHO). .....	26
Tabelle 2: Übersichtstabelle für H <sub>S</sub> , H <sub>R</sub> und MDR .....	30

## Abkürzungsverzeichnis

**AIDS** – Acquired Immune Deficiency Syndrome

**ANOVA** – Analysis of variance

**ARDS** – Acute respiratory distress syndrome

**ART** – Antiretrovirale Therapie

**BCG** – Bacille Calmette-Guerin, Lebendimpfstoff gegen TB

**CD-Zellen** – Cluster of differentiation

**CRF** – Clinical report form

**CXR** – Chest x-rays; Röntgen Thorax

**DOTS** – *Directly Observed Treatment, Short-Course*, von der WHO empfohlene Strategie zur Behandlung und Ausbreitungskontrolle der Tuberkulose

**DST** – *Drug susceptibility testing*

**ECDC** – *European Center for Disease Prevention and Control*

**EMB** – Ethambutol

**EPTB** – Extrapulmonale TB

**ETH** – Ethionamid

**FLD** – *First line drugs*, Erstlinienmedikamente wie Isoniazid (INH, H), Rifampicin (RIF, R), Ethambutol (EMB, E), Pyrazinamid (PZA, Z), Streptomycin (SM, S)

**FQ**– Fluorchinolone (Moxifloxacin (Mfx), Levofloxacin (Lfx), Ofloxacin (Ofx))

**GFATM** – Globaler Fond zur Bekämpfung von AIDS, Tuberkulose und Malaria

**H, INH** – Isoniazid

**HR-TB** – Isoniazid-resistente TB (Isoniazid resistent, Rifampicin sensibel)

**HS-TB** – Isoniazid-sensible TB (Isoniazid sensibel, Rifampicin sensibel)

**IFN- $\gamma$**  – Interferon- $\gamma$

**IGRA** – Interferon- $\gamma$ -Release-Assays

**LPA** – *Line probe assay*, Streifenhybridisierungstest, z.B. Genotype MTBDRplus

**LTBI** – Latente tuberkulöse Infektion

**MDR-TB** – *Multidrug-resistance*, multiresistente TB

**MGIT** – Mycobacteria growth indicator tube

**MHIF** – Mandatory Health Insurance Fund

**MHK** – Minimale Hemm-Konzentration



**MTBK** – *M.-tuberculosis*-Komplex

**NAAT** – Nucleic acid amplification test

**NAD<sup>+</sup>** – Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid

**NRL** – National Reference Laboratory

**NTM** – Nicht-tuberkulose Mykobakterien

**NTP** – Nationales Tuberkulose Programm

**ODK** – *Open Data Kit*, Datenbank

**PCR** – *Polymerase chain reaction*, eine Methode, um die Erbsubstanz DNS in vitro zu vervielfältigen

**PZA** – Pyrazinamid

**RIF, R** – Rifampicin

**RR-TB** – Rifampicin resistente TB

**SLD** – *Second line drugs*, Zweitlinienmedikamente mit injizierbaren Aminoglykosiden (Amikacin (Am), Capreomycin (Cm) oder Kanamycin (Km)), Fluorchinolone, Protionamid (Pto), Cycloserin (Cs), PAS (4-para-Amino-salicylsäure), Linezolid (Lzd), Amoxicillin/Clavulansäure (Amx/Clv), Bedaquilin (Bdq), Clarithromycin (Clr), Imipenem (Ipm)

**SRL** – Supranational Reference Laboratory

**TB** – Tuberkulose

**THT** – Tuberkulin-Hauttest

**TNF** – Tumor-Nekrose-Faktor

**UAW** – Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**USAID** – *United States Agency for International Development*

**USD** – US Dollar

**WHO** – *World Health Organization*, Weltgesundheitsorganisation

**XDR-TB** – Extensively drug-resistant tuberculosis

**ZNS** – Zentrales Nervensystem

# Inhaltsverzeichnis

Auswirkung der Isoniazid Resistenz auf die Behandlungsergebnisse einer Standard-DOTS und alternativer Therapieregime in der Kirgisischen Republik .....	0
Zusammenfassung .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
<b>1 Einführung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Tuberkulose in der Geschichte und Gegenwart.....	1
1.1.1 Von Hippokrates zu Koch: die Geschichte der Tuberkulose .....	1
1.1.2 Vom Aderlass zur Kollapstherapie: Heilung der Tuberkulose vor der Chemotherapie-Ära.....	2
1.1.3 Vom Fortschritt zum Rückschlag: die ersten Antituberkulotika .....	3
1.2 Mikrobiologie, Pathogenese und Klinik der Tuberkulose.....	5
1.2.1 Der Erreger der TB .....	5
1.2.2 Übertragungsweg und Pathogenese .....	6
1.2.3 Klinik.....	7
1.2.4 Diagnostik .....	8
1.2.5 Molekularbiologischer Nachweis von Antibiotikaresistenzen .....	9
1.2.6 Therapie der TB .....	10
1.3 Epidemiologie der TB .....	12
1.3.1 Tuberkulose global .....	12
1.3.2 Isoniazid-Resistenz und ihre klinische Bedeutung .....	14
1.3.3 TB in Zentralasien .....	15
1.4 Sozioökonomische Lage in Kirgistan und das öffentliche Gesundheitssystem.....	16
1.4.1 Sozioökonomische Lage im Land.....	16
1.4.2 Das öffentliche Gesundheitssystem in Kirgistan und seine Herausforderungen	17
1.4.3 Entwicklung der TB in Kirgistan.....	19
1.4.4 Diagnostik der TB und Therapie der H <sub>R</sub> -TB in Kirgistan .....	20
<b>2 Ziele und Hypothesen der Studie .....</b>	<b>23</b>
2.1 Hypothesen .....	23
2.2 Ziele der Studie.....	23
2.3 Bedeutung für das Nationale Tuberkulose-Programm (NTP) .....	23
<b>3 Methoden.....</b>	<b>24</b>
3.1 Studiendesign und Kohortenbildung.....	24

3.2	Datenerhebung und -management .....	27
3.3	Statistische Analyse .....	27
3.4	Ethische Genehmigung .....	28
4	Resultate .....	29
4.1	Beschreibung der Kohorten .....	29
4.2	Gesamtübersicht der H <sub>R</sub> -Gruppe .....	31
4.2.1	Auswirkung der Vorbehandlung auf die Therapieergebnisse der H <sub>R</sub> -Gruppe..	33
4.2.2	Auswirkung der initialen Sputum-Mikroskopie auf die Therapieergebnisse der H <sub>R</sub> -Gruppe .....	34
4.3	Ergebnisse der H <sub>R</sub> -Gruppe versus H <sub>S</sub> .....	35
4.4	Ergebnisse der H <sub>R</sub> -Gruppe versus MDR .....	36
4.5	Auswirkung des HIV auf die Therapieergebnisse bei HR- und MDR-TB. ....	37
4.6	Molekularbiologischer Nachweis von Antibiotikaresistenzen in der H <sub>R</sub> - und MDR Gruppe und die häufigsten Genmutationen .....	38
5	Diskussion .....	39
5.1	Therapieresultate der H <sub>R</sub> - vs. H <sub>S</sub> -Gruppe nach FLD-Therapie .....	40
5.2	Therapieresultate der H <sub>R</sub> - vs. H <sub>S</sub> -Gruppe nach SLD-Therapie .....	41
5.3	Auswirkung einer Vorbehandlung sowie der Ergebnisse der Sputummikroskopie und mDST auf die Therapieresultate .....	42
5.4	Betrachtung der ungünstigen Therapie - Outcomes im Einzelnen .....	43
5.5	Auswirkung einer HIV-Koinfektion auf die Therapieergebnisse.....	44
5.6	Molekularbiologischer Nachweis von Antibiotikaresistenzen und die häufigsten Genmutationen bei Isoniazid-Resistenz .....	45
5.7	Stärken und Limitationen der Studie .....	47
5.8	<b>Schlussfolgerungen aus Ausblick</b> .....	48
	Literatur.....	50
	Danksagungen.....	59
	Anhang .....	60
	Affidavit.....	62

# 1 Einführung

## 1.1 Tuberkulose in der Geschichte und Gegenwart

### 1.1.1 Von Hippokrates zu Koch: die Geschichte der Tuberkulose

Das *Mycobacterium tuberculosis*, der Erreger der Tuberkulose (TB), ist vermutlich so alt wie die Menschheit (12). Wie paläopathologische Funde von „Wirbelkaries“ aus der jüngeren Steinzeit beweisen, gab es die TB bereits vor vielen Jahrtausenden (13). Das älteste Fossil, das typische morphologische Veränderungen durch TB aufweist, war der 500.000 Jahre alte Schädel eines *Homo erectus* aus der Türkei (12). Bereits um 400 v. Chr. hat Hippokrates sowohl die respiratorische, als auch die spinale Form der TB beschrieben (14). Er bezeichnete die Krankheit als Schwindsucht (griech. Phtisis = Auszehrung) und lieferte als Erster eine exakte Beschreibung des Krankheitsbildes und der Symptome der Patienten (12). Erst im 16. und 17. Jahrhundert mit der Entwicklung der pathologisch-anatomischen Forschung wurden die typischen Lungenveränderungen bei Autopsien beschrieben. Franciscus Sylvius (1614 – 1672) bezeichnete harte Knoten in der Lunge als „*Tuberkel*“ (latein *tuberculum* = kleine Knolle). Der englische Arzt Richard Morton (1637 – 1698) belegte, dass die Tuberkelbildung nicht nur einigen Formen, sondern jeder Form der Phthise vorausging. In seiner Publikation «*Phtisiologia, seu exercitationes de phtisi*» von 1689 beschrieb er 14 Formen von Lungenphthise (15). 1834 gab der deutsche Arzt Johann Lukas Schönlein (1793–1864) der Lungenkrankheit ihren Namen „*Tuberkulose*“.

Noch bis vor 130 Jahren waren sowohl die Ursachen, als auch die Verbreitungswege der Phthise den Medizinern ein Rätsel und sorgten für teilweise erbitterte Auseinandersetzungen. Es wurden Theorien der Ansteckung, aber auch Entstehungsmöglichkeiten der tumorösen oder erblichen Art diskutiert. Der italienische Arzt Girolamo Fracastoro beschrieb Mitte des 16. Jahrhunderts als Erster die Ansteckungsgefahr durch krankheitsübertragende Keime. In Südeuropa gab es daher schon ab 1700 Hygienegesetze gegen die Verbreitung der Schwindsucht. Ab 1751 in Spanien und ab 1782 auf Sizilien und in Neapel war die „weiße Pest“ anzeigepflichtig (12). Erst im Jahr 1865 glückte Jean Antoine Villemins (1827—1894) anhand von Inokulationsversuchen an Kaninchen der Beweis der Übertragbarkeit der TB. Die Tuberkulose war für ihn somit „die Auswirkung eines spezifischen Erregers, mit einem Wort: eines Virus“. Am 24. März 1882 gab Robert Koch vor der Physiologischen Gesellschaft in Berlin die Entdeckung des Erregers der TB bekannt. Durch ein neues Färbeverfahren war es Koch

gelungen, nicht nur die sogenannten „Tuberkelbazillen“ sichtbar zu machen, sondern auch ihr regelmäßiges Vorkommen in allen Fällen von TB nachzuweisen. Darüber hinaus konnte er sie auch isolieren, in Reinkulturen weiterzüchten und durch erneute Injektion in gesunde Tiere wieder das Krankheitsbild der TB erzeugen (13).

Im Zuge der industriellen Revolution fand Tuberkulose Millionen von Opfer. Um 1880 war im deutschen Kaiserreich jeder zweite Todesfall bei jüngeren Erwachsenen der Tuberkulose geschuldet. Jahrzehnte später ließ der erste und danach der zweite Weltkrieg die Sterberate erneut explodieren (12). In Zeiten von Hunger und sozialem Elend suchte die Plage die Menschheit seit Tausenden von Jahren heim. Auch im 21. Jahrhundert, trotz vieler Erfolge beim Erforschen und Bekämpfen der bakteriellen Infektion, gibt es keinen Grund zur Entwarnung. Im Gegenteil, im Jahr 1993 hat die WHO TB zum internationalen Gesundheitsnotstand erklärt. Mit etwa 1,5 Millionen Toten pro Jahr weltweit zählt diese Infektionskrankheit auch heute noch zu den zehn häufigsten Todesursachen und ist weit davon entfernt, ausgerottet zu sein (16).

### **1.1.2 Vom Aderlass zur Kollapstherapie: Heilung der Tuberkulose vor der Chemotherapie-Ära**

Da man bis zum 19. Jahrhundert keine Kenntnisse über die Ätiologie und den Übertragungsweg der TB verfügte, vertraute die Medizin fast zwei Jahrtausende auf die Heilung durch Götter und Heilige und spezielle Nahrungsmittel wie Eselsmilch, Ochsenblut und Frauenmilch. Die vielfältigen Erscheinungsbilder und ein variabler Krankheitsverlauf haben zu zahlreichen falschen wissenschaftlichen Erkenntnissen geführt.

*„Bisher war man gewöhnt, die Tuberkulose als den Ausdruck des sozialen Elends anzusehen und hoffte von dessen Besserung auch eine Abnahme dieser Krankheit. Eigentliche gegen die Tuberkulose selbst gerichtete Maßnahmen kennt deswegen die Gesundheitspflege noch nicht. Aber in Zukunft wird man es im Kampf gegen diese schreckliche Plage des Menschengeschlechtes nicht mehr mit einem unbestimmten Etwas, sondern mit einem fassbaren Parasiten zu tun haben, dessen Lebensbedingungen zum größten Teil bekannt sind und noch weiter erforscht werden können. Der Umstand, dass dieser Parasit nur im tierischen Körper seine Existenzbedingungen findet (...) gewährt besonders günstige Aussichten auf Erfolg in der Bekämpfung der Tuberkulose.“ (Robert Koch, 1882; 17).*

Die Ergebnisse der Koch'schen Tuberkuloseforschungen wurden rasch weltweit verbreitet, von Vielen reproduziert und anerkannt. Es kam weltweit zu einer explosionsartigen Intensivierung der Erforschung und Diagnostik der TB. 1890 publizierte Koch seine Entwicklung

des „Tuberkulin Koch“. Es handelte sich um ein bakterienfreies Kulturfiltrat, welches Eiweißbestandteile der Bakterien enthielt. Seine Anwendung hat sich zu einer wertvollen diagnostischen Methode entwickelt, welche über die Jahre wesentlich verfeinert und aussagekräftiger wurde. Die Ankündigung Kochs, dass Tuberkulin auch ein Therapeutikum gegen die TB sein könnte, wurde von vielen Ärzten enthusiastisch aufgenommen und alsbald eher unkritisch in großem Umfang zur Anwendung gebracht – leider aber ohne Erfolg (18).

Als deutsche Besonderheit entstand Ende des 19. Jahrhunderts die Heilstätten-Bewegung. Die Initiatoren waren Herrmann Brehmer und Peter Dettweiler. Im Jahr 1856 waren die Freiluft-Liegekuren an „immunen Orten“ (Gebiete, in denen praktisch keine Tuberkulose-Fälle auftraten) erfolgreich. Heilstätten-Behandlungen mit kalorienreichen Diäten, Kollapstherapie und der Anlage künstlicher Pneumothoraces wurden die Therapien der *Phthise* bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts. Es wurden Vorschriften für die persönliche Hygiene und desinfizierende Maßnahmen eingeführt (12, 18, 19). Weitere Meilensteine in der Geschichte der TB-Bekämpfung waren die Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895, die Einführung der Tuberkuloseschutzimpfung (BCG-Impfung) durch Albert Calmette und Camille Guérin im Jahr 1921 und die Kontrolle der Rindertuberkulose seit Mitte des 20. Jahrhunderts (19). Trotz dieser großen Erfolge konnte die TB-Pandemie aber nicht beendet werden.

### **1.1.3 Vom Fortschritt zum Rückschlag: die ersten Antituberkulotika**

Mit dem Beginn des 20. Jahrhunderts begann auch eine neue Epoche in Behandlung der TB. 1910 entwickelte Paul Ehrlich das „Prinzip der selektiven Toxizität“ (Fähigkeit, pathogene Mikroorganismen zu hemmen oder abzutöten, ohne dabei den Wirt zu beeinträchtigen). Damit waren erste wichtige Schritte auf dem Weg zu einer antibakteriellen Therapie getan. Kurz danach feierte die Welt die bahnbrechende Entdeckung der Sulfonamide und des Penicillins, die sich aber gegen die Tuberkulose als unwirksam erwiesen. Im Jahr 1943 gelang es S. A. Waksman und seinen Kollegen erstmalig aus dem Strahlenpilz *Streptomyces griseus* ein neues Antibiotikum (Streptomycin) zu isolieren (20) - das erste Antibiotikum gegen Tuberkelbazillen! Die im Jahr 1948 durchgeführte Studie veröffentlichte aber bald, dass, obwohl viele Patienten geheilt wurden, ein wesentlicher Anteil einen Rückfall erlitt. Mykobakterielle Isolate, die von den letzteren Patienten kultiviert wurden, zeigten Resistenz gegenüber Streptomycin (21, 22). Erst die Beobachtung, dass durch Salicylsäure der Stoffwechsel der Mykobakterien angeregt werden konnte brachte die Wende. So gelang 1946 die Entdeckung der para-Aminosalicylsäure (PAS), ein Salicylsäureantagonist, der sich als antituberkulös wirksam erwies

(20). Zusammen mit Streptomycin verabreicht war es möglich, den Anteil an Therapieversagen zu senken.

1951 wurde mit Isoniazid ein weiteres Medikament getestet. Es verbesserte die klinischen Ergebnisse dramatisch und wurde bald zur breiteren Anwendung eingeführt. Auf Isoniazid folgten die Entwicklungen von Pyrazinamid (1952), Cycloserin (1952), Ethionamid (1956), Rifampicin (1957) und Ethambutol (1962).

Rifampicin revolutionierte die Behandlung der Tuberkulose mit seiner hohen Wirksamkeit und der einfachen Anwendung. Aber die Einführung jedes neuen Medikaments führte bald darauf zu neuen Resistenzen. Die Resistenz gegen Rifampicin wurde kurz nach der ersten Anwendung beobachtet. Mehrere Studien zeigten, dass bei Patienten, die eine Isoniazid-Monotherapie erhielten, rasch eine Resistenz auftrat. Die Kombinationsbehandlung dagegen unterdrückte die Resistenzentwicklung (22, 23). Nach umfassenden klinischen Versuchen vom *British Medical Research Council* wurde eine Kombinationstherapie aus vier Medikamenten für Patienten mit neu diagnostizierter Tuberkulose empfohlen. Isoniazid und Rifampicin, die wirksamsten und am besten verträglichen oralen Wirkstoffe, sollten 6 bis 8 Monate verabreicht werden (21).

Die Arzneimittelresistenz ist jedoch eine Herausforderung geblieben. Die erste nationale Resistenzstudie in den Vereinigten Staaten von Amerika zeigte, dass die Isoniazidresistenz bei Patienten mit neu diagnostizierter Tuberkulose von 6,3% (1964) auf 9,7% (1965-1968) gestiegen war (24). Zwischen 1970 und 1990 kam es zu zahlreichen Ausbrüchen von TB-Erregern, die gegen mehrere Medikamente resistent waren (21). Mitte der 1980er Jahre wütete die Krankheit infolge der sich rasch ausbreitenden AIDS-Epidemie als Koinfektion in vielen Entwicklungsländern heftig. Besonders verbreitet ist die TB bis heute im mittleren und südlichen Afrika, sowie in Südasien, wo sie durch Armut, Mangelernährung, beengte Wohnverhältnisse und unzureichende medizinische Versorgung begünstigt wurde. In bis zu 40 % der Fälle wird die aktive TB überhaupt nicht diagnostiziert. Häufig besteht für die Patienten keine Möglichkeit, sich der zur Beseitigung einer *M. tuberculosis* -Infektion notwendigen, langwierigen Antibiotikatherapie zu unterziehen oder sie zum Abschluss zu bringen. Die Wiederkehr der TB steht auch in Verbindung mit dem Auftauchen des menschlichen Immunschwächevirus (HIV). HIV und die Armut begünstigen in vielen Entwicklungsländern bis heute die Ausbreitung der TB und erschweren die Therapie (25-27). Fast hundert Jahre nach der Entdeckung der Antibiotika stehen wir wieder vor einer schwieriger Situation: MDR- und XDR-TB. Bei der multiresistenten (MDR) Form der TB liegen Resistenzen gegen Isoniazid und Rifampicin

vor, bei der *extensive drug resistant* (XDR) eine MDR mit zusätzlichen Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen (FQ) und gegen eines der injizierbaren Zweitangmedikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin.

## 1.2 Mikrobiologie, Pathogenese und Klinik der Tuberkulose

### 1.2.1 Der Erreger der TB

Die Erreger der Tuberkulose sind aerobe, unbewegliche, langsam wachsende, stäbchenförmige Bakterien der Familie *Mycobacteriaceae*, Genus *Mycobacterium*. Aufgrund ihrer Eigenschaften bei der Färbung für die Mikroskopie werden sie als "säurefest" bezeichnet. Zum *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex werden die Spezies *M. tuberculosis*, *M. bovis* (Subspezies *bovis* und *caprae*), *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. mungi* und *M. pinnipedii*, sowie die Impfstämme *M. bovis* BCG gezählt. Für *M. tuberculosis* und *M. africanum* und *M. canettii* sind Menschen das einzige relevante Reservoir. Für *M. bovis* bilden Mensch und Rind, sowie manche Wildtiere das Reservoir. *M. microti* wurde primär bei kleinen Nagern, *M. mungi* in Mangusten und *M. pinnipedii* in Seehunden gefunden (28). Die BCG-Impfstämme werden nicht zu den pathogenen Erregern der Tuberkulose gerechnet. Einige BCG-Stämme werden auch zur Therapie des oberflächlichen Blasenkarzinoms eingesetzt (29). Nicht zu den Tuberkulose-Erregern zählen *M. leprae* und die sogenannten *nicht-tuberkulösen Mykobakterien* (NTM), von denen bisher über 170 Arten beschrieben wurden. Diese sind meist nicht, bzw. nur fakultativ pathogen (7).

Die Vorsilbe „*Myko*“ bezeichnet eigentlich eine Zugehörigkeit zu Pilzen (gr. „*mykes*“: Pilz). Der Begriff Mykobakterien wurde gewählt, weil sich *M. tuberculosis* wegen seiner hydrophoben Lipidschicht auf der Oberfläche halbflüssiger Kulturmedien vermehrt, wodurch der Eindruck eines schimmelpilzähnlichen Bewuchses entsteht (30). Mykobakterien bilden keine Toxine. Der hohe Wachs- und Lipidanteil in der Zellwand der Tuberkuloseerreger ist verantwortlich für die schlechte Anfärbbarkeit der Bakterien, das langsame Wachstum der Keime, die weitgehende Unempfindlichkeit gegenüber chemischen und physikalischen Noxen, geringe Permeabilität für Antibiotika und für die Resilienz gegen die Mechanismen der angeborenen und erworbenen Immunität des menschlichen Organismus (31).



### 1.2.2 Übertragungsweg und Pathogenese

Die Infektion wird fast immer aerogen über feine Aerosole von Menschen übertragen, die an einer offenen Lungentuberkulose erkrankt sind. Von einer offenen Lungen-TB spricht man, wenn der nekrotisierende Prozess der Lunge Anschluss an einen Bronchus findet, wodurch die Erreger nach außen abgehustet werden. Die offene TB wird über die positive Kultur definiert (30). Obwohl nur eine geringe Zahl an Bakterien zur Infektion nötig ist, ist oft ein enger und längerer Kontakt zur Übertragung erforderlich. Nach erfolgreicher Infektion ist nach 6–8 Wochen eine Immunreaktion messbar (z.B. ein positiver *Mendel-Mantoux*-Test oder ein positiver *Interferon-gamma-release assay* (IGRA)). Es erkrankt jedoch nur ein Teil der Infizierten tatsächlich an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose (etwa 10% der immunkompetenten Erwachsenen), davon etwa die Hälfte innerhalb der ersten 2-3 Jahre nach der Infektion, die andere Hälfte Jahrzehnte später. Das Erkrankungsrisiko erhöht sich deutlich durch Komorbiditäten (HIV-Infektion, Niereninsuffizienz, Alkoholismus, Diabetes mellitus) und durch die Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten, insbesondere von T-Zell-wirksamer Immunsuppressiva oder Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- $\alpha$ -Antagonisten (32).

Bei der Erstinfektion kommt es typischerweise zur Ausbildung eines pulmonalen Infektionsherdes, der im Verlauf verkalkt und zusammen mit dem befallenen regionalen Lymphknoten als Primärkomplex bezeichnet wird. Die im apikalen Lungenabschnitt entstandenen primären Streuherde heißen *Simon'sche Spitzenherde*. Sie sind für den weiteren Verlauf der Erkrankung von Bedeutung, denn sie können noch nach Jahrzehnten reaktiviert, über das Lymphsystem oder die Blutbahn gestreut und zum Ausgangspunkt des Postprimärstadiums werden. Die Postprimär-TB kann dabei unmittelbar aus einer primären Tuberkulose entstehen (frühe Form: z. B. Miliartuberkulose) oder nach der Reaktivierung latent bestehender Krankheitsherde (späte Form) (33).

Die Postprimär-TB beginnt mit einer käsigen Nekrotisierung der Granulomzentren. Die käsige Nekrose kann sich verflüssigen. Dabei entsteht eine Höhle, die Kaverne. Die Nekrose entsteht als Folge einer Reaktion zwischen T-Zellen und Antigenen von *M. tuberculosis*. Spezifisch stimulierte T-Zellen aktivieren über IFN- $\gamma$  und andere Zytokine Makrophagen, die ihrerseits TNF- $\alpha$  und andere Zytokine freisetzen (Abb. 1).

Neben der Makrophagenaktivierung spielen bei der Tuberkuloseabwehr auch zytolytische T-Zell-Aktivitäten, die in erster Linie von CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten getragen werden eine wichtige Rolle. Sie können Makrophagen mittels Perforin lysieren und besitzen zudem die Fähigkeit, Mykobakterien direkt abzutöten (Granulysin). Aus Makrophagen freigesetzte Mykobak-

terien können zusammen mit Zelltrümmern von kompetenteren Phagozyten, wie dendritischen Zellen aufgenommen und effizienter abgetötet werden (30). In den meisten Fällen gelingt es dem Organismus, die Tuberkulosebakterien erfolgreich zu bekämpfen oder sie abzukapseln und damit die Infektion dauerhaft einzugrenzen (latente tuberkulöse Infektion, LTBI).

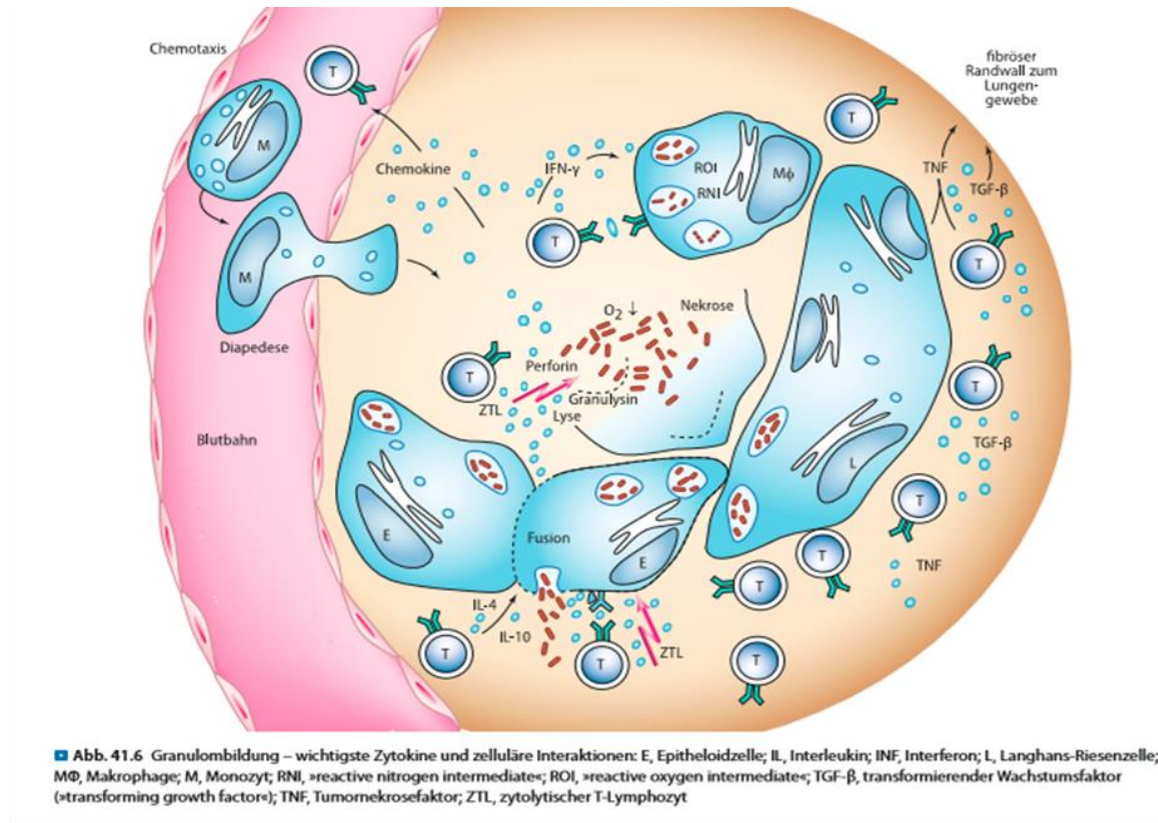


Abbildung 1: Granulombildung – wichtige Zytokine und zelluläre Interaktionen (Quelle: S. Suerbaum et al. (Hrsg.), Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016)

### 1.2.3 Klinik

Circa 90% aller Infektionen mit *M. tuberculosis* verlaufen bei sonst gesunden Menschen latent, d.h. asymptomatisch und ohne pathologische Veränderungen an Organen. Da durch eine normale Immunabwehr keine vollständige Beseitigung der Erreger erreicht werden kann, können einige wenige Erreger in einer „Nische“ lebenslang persistieren, ohne Symptome oder eine manifeste Krankheit auszulösen. Sobald eine Schwächung des Immunsystems vorliegt können die Erreger aber reaktiviert werden (31).

Die Klinik der Tuberkulose ist unspezifisch und präsentiert sich mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust mit Muskelschwund, sogenannter „Schwindsucht“. Bei mindestens 80 %

der Patienten manifestiert sich die TB zunächst in der Lunge. Von Fieber begleitete pleuritische Schmerzen sind typisch und können im Rahmen einer Begleitentzündung der Pleura auftreten. Ein Pleuraerguss ist fast immer einseitig.

Extrapulmonale Manifestationen sind die Folge einer hämatogenen Streuung nach abgelaufener Infektion der Lunge. 10 % der Tuberkulosen betreffen Pleura und Lymphknoten. Die verbleibenden 10 % verteilen sich auf Urogenitaltrakt, Skelettsystem (insbesondere Wirbelsäule), Zentralnervensystem (ZNS), Darmtrakt, sowie andere seltene Lokalisationen. Die Klinik der Miliartuberkulose, die durch das Auftreten zahlreicher hirsekorngroßer Infiltrate in den Lungen oder anderen Organen gekennzeichnet ist, wird bestimmt durch die oft gleichzeitige Erkrankung mehrerer Organsysteme, wobei die Lunge zusammen mit dem ZNS am häufigsten betroffen sind. Die Miliartuberkulose kann sich als ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), bzw. als Schock manifestieren und hat eine Letalität von 90 %. Patienten mit subakuten Verläufen klagen über Kopfschmerzen (Meningitis), Bauchschmerzen (Peritonitis) oder pleuritischen Schmerzen (Pleuritis). Bei immungeschwächten Patienten kann sich eine akute Sepsis mit bakterieller Ausschwemmung der TB-Erreger im ganzen Körper entwickeln, die sog. *Landouzy-Sepsis*. Hier findet überhaupt keine Granulombildung mehr statt – die Ausbreitung der Mykobakterien geht ungehemmt vonstatten (30, 31).

#### **1.2.4 Diagnostik**

Der indirekte Nachweis einer Immunantwort nach Lymphozytenstimulation mittels *Interferon- $\gamma$ -Release-Assays* (IGRA) und Tuberkulin-Hauttest (THT) kann eine umfassende Diagnostik ergänzen, ermöglicht aber nicht die Diagnose einer Tuberkulose (29). IGRAs sind für die Diagnose von LTBI in BCG-geimpften Populationen den THT überlegen und weisen weniger Kreuzreaktion mit anderen Mykobakterienspezies auf. Die Sensitivität ist aber dem Hauttest gleich (34). Die aktuellen Studien belegen, dass IGRA in den Ländern mit geringer TB-Prävalenz eine gute diagnostische Sensitivität sowohl für aktive TB, als auch LTBI besitzt (35). In den Ländern mit hoher TB-Prävalenz weisen sie dagegen eine unzureichende Sensitivität und hohe falsch positive Raten auf (36).

Die mikrobiologische Diagnose der Lungen-TB erfordert mindestens zwei, besser drei Sputumproben, von denen mindestens eine das erste Morgensputum sein sollte. Für die Diagnostik der extrapulmonalen TB ist grundsätzlich jedes Material (Urin, Punkate, Biopsien) geeignet. Das Untersuchungsgut soll möglichst schnell ins Labor gesandt werden. Ist dies nicht sofort möglich, muss das Material bei 2–8°C gelagert werden (29, 30). Es muss spätestens

nach 72 Stunden der Diagnostik zugeführt werden. Bei dem Nachweis des Erregers aus Biopsien oder Operationspräparaten darf das Gewebe nicht in Formalin fixiert, sondern muss in Kochsalzlösung zur mykobakteriellen Diagnostik versendet werden. Bei Patienten, die kein Sputum abgeben können, ist zum Ausschluss anderer Erkrankungen eine bronchoskopische Diagnostik (einschließlich transbronchialer Biopsien) notwendig. Magensaftanalysen werden beim Erwachsenen in der Regel nicht mehr durchgeführt (32).

Die mikroskopische Untersuchung ist das schnellste und kostengünstigste Verfahren zum Nachweis von Tuberkulosebakterien. Das Material wird nach Ziehl-Neelsen oder mit Auramin-O gefärbt. Wegen der geringen Sensitivität (20–80%, im Durchschnitt etwa 50%) besagt eine negative mikroskopische Untersuchung jedoch nicht, dass *M. tuberculosis* im Material nicht vorhanden ist. Der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen ist bei hochgradigem Verdacht auf eine TB die Indikation für eine sofortige Isolierung des Patienten.

Die kulturelle Anzucht auf Löwenstein-Jensen-Agar und im Flüssigmedium (z.B. Middlebrook 7H9 in Mycobacterium Growth Indicator Tubes, MGIT, Becton-Dickinson, Heidelberg) bildet immer noch den Goldstandard der Tuberkulosedagnostik. Insgesamt dauert die Anzucht mit anschließender Resistenztestung bei *M. tuberculosis* ca. 3–6 Wochen. Das Ergebnis der Kultur gilt als negativ, wenn nach 8 Wochen Bebrütungsdauer kein Wachstum erfolgt ist (30).

Mit molekularbiologischen Methoden kann sehr schnell und bei mikroskopisch positiven Proben mit einer nahezu 100% Sensitivität und sehr hoher Spezifität der Nachweis von Tuberkulosebakterien im Untersuchungsmaterial durchgeführt werden. Bei mikroskopisch negativen Proben ist die diagnostische Sensitivität geringer (70–90%). Ein negatives PCR (*polymerase chain reaction*)-Ergebnis bei mikroskopisch negativen Materialien schließt somit eine Tuberkulose nicht aus. Eine negative TB-PCR aus einem mikroskopisch positiven Untersuchungsmaterial weist auf eine Infektion mit NTM hin. Durch die PCR können auch nicht mehr vermehrungsfähige Bakterien ein positives Ergebnis erzeugen, so dass das Verfahren nicht zur Therapiekontrolle geeignet ist (7).

### **1.2.5 Molekularbiologischer Nachweis von Antibiotikaresistenzen**

Moderne molekularbiologische Assays können parallel zum Nachweis der Tuberkulosebakterien zeitgleich auch Mutationen im Genom der TB-Bakterien detektieren, die mit Antibiotikaresistenzen assoziiert sind. Somit ist es möglich, Patienten mit resistenten Stämmen sehr frühzeitig zu erkennen. Besonders bei Patienten, die aus Regionen mit einer hohen Prävalenz resistenter Stämme kommen, sind diese Verfahren sinnvoll und aussagekräftig.

Das GeneXpert Kartuschensystem zum automatisierten Nachweis von Tuberkulosebakterien durch eine *real time* PCR kann z.B. zusammen mit dem Erregernachweis auch Mutationen im *rpoB*-Gen der Tuberkulosebakterien detektieren, die mit einer Resistenz gegen RIF assoziiert sind. Da RIF-monoresistente Stämme weltweit sehr selten sind, wird in der Regel bei einem RIF-resistenten Ergebnis von einer MDR-Tuberkulose ausgegangen.

Mit Streifenhybridisierungstests (*LPA, line probe assay*) wie z.B. Genotype MTBDR*plus* und MTBDR*sl* (HAIN-Bruker, Neher, Deutschland) können Mutationen untersucht werden, die mit Resistenzen gegen INH, RIF, Fluorchinolonen (z.B. Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin), sowie gegen injizierbare Zweittrasantituberkulotika (z.B. Capreomycin, Kanamycin oder Amikacin) einhergehen. Der Nachweis der INH-Resistenz beruht auf der Analyse einer bestimmten Mutation im *katG*-Gen, sowie zweier Bereiche in der Promotor-Region des *inhA*-Gens. Die Sensitivität des Resistenznachweises von INH liegt mit ca. 70–90% so, dass bei einem sensiblen genotypischen Ergebnis eine INH-Resistenz nicht sicher ausgeschlossen werden kann und demzufolge immer auch eine phänotypische Resistenztestung folgen muss. Die minimale Hemm-Konzentration (MHK) -Werte der INH-Resistenzen sind unterschiedlich hoch und unter anderem abhängig von der Art der Mutation. So führen Mutationen im *katG*-Gen überwiegend zu einer hohen MHK von über 1,0 mg/l, Mutationen im *inhA*-Regulationsbereich dagegen häufig zu niedrigen MHKs von 0,1 bis 1,0 mg/l, einer so genannten *low-level resistance* (37).

Da noch nicht alle Mutationen bekannt sind, die zu Resistenzen führen und bei bekannten Mutationen die Resistenz nicht immer gleich ausgeprägt sein muss, gilt die phänotypische Resistenztestung immer noch als Standardmethode zur Überprüfung der Antibiotika-Empfindlichkeit von TB-Bakterien. Dazu werden die von der WHO international standardisierten Empfindlichkeitsprüfungen bei nur jeweils einer bestimmten Konzentration (der so genannten „kritischen Konzentration“) durchgeführt. Mit Flüssigkulturverfahren beträgt die Analysezeit dieser Testung etwa 7 bis 14 Tage.

### 1.2.6 Therapie der TB

Die Studien über den natürlichen Verlauf der unbehandelten TB, die vor der Chemotherapie Ära durchgeführt worden sind, legen nahe, dass etwa 70% der Erkrankten mit mikroskopisch positiver TB und 20% der mikroskopisch negativen, aber der kulturell positiven TB innerhalb von 10 Jahren nach Diagnose starben (38, 39).

Das Prinzip der antituberkulösen Chemotherapie ist für die Lungentuberkulose und für alle anderen Organtuberkulosen gleich. Bei offener Lungentuberkulose ist bei korrekt durchgeführter Therapie spätestens im 2. Behandlungsmonat ein negativer bakteriologischer Befund des Sputums zu erwarten. Sind Mikroskopie und Kultur von drei Sputumproben negativ, gilt ein Patient als nicht oder nicht mehr ansteckungsfähig und kann der gewohnten beruflichen Tätigkeit unter ambulanter Chemotherapie nachgehen (40).

Ziel der Chemotherapie ist die zuverlässige und komplette Elimination lebender Tuberkuloseerreger aus dem erkrankten Organismus in möglichst kurzer Zeit bei gleichzeitiger Verhinderung einer Resistenzentwicklung.

Da die Bakterienpopulationen bei Tuberkulose aus verschiedenen Fraktionen mit unterschiedlichen Mutationen bestehen oder sich unter Therapie neue Fraktionen mit neuen Mutationen bilden können, muss immer eine Kombination mit mehreren Antituberkulotika gegeben werden. Als Standardregime gilt heute eine Initialbehandlung von 2 Monaten Dauer (mit einer Vierfachkombination bestehend aus INH, RIF, EMB und PZA) mit anschließender Stabilisierungsbehandlung von 4 Monaten Dauer mit einer Zweifachkombination von INH und RIF, also eine insgesamt 6-monatige antituberkulöse Chemotherapie (40, 41).

INH und RIF sind die wichtigsten Antituberkulotika. Diese Substanzen werden wegen ihrer hohen antimykobakteriellen Aktivität auch als „Basismedikamente“ zusammengefasst.

Bei sehr ausgedehnten Prozessen oder mangelhafter klinischer oder radiologischer Rückbildung kann eine Verlängerung der Vierfachkombinationstherapie auf 3 Monate und / oder der Stabilisierungstherapie auf 6 bis 9 Monate angezeigt sein. Bei Patienten mit HIV-Koinfektion muss diese Stabilisierungstherapie bis Ende des 12. Monats fortgesetzt werden. Eine Verabreichung von PZA über die Initialphase hinaus sollte unterbleiben (40).

Ursachen für Therapie-Misserfolge sind neben der Resistenz der Erreger am häufigsten schlechte Compliance der Patienten, z.B. infolge unkontrollierter Medikamenteneinnahme oder mangelhafter Führung durch den Arzt, ungünstige Medikamenten-Kombinationen und -Interaktionen, zu niedrige Dosierung der Medikamente, zu kurze Behandlungsdauer, Überschätzung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), Alkoholabusus und schwere Begleitkrankheiten. Irreversible Schäden können durch nicht ausreichende Kontrollen der UAW auftreten (40).

## 1.3 Epidemiologie der TB

### 1.3.1 Tuberkulose global

Die weltweiten Bemühungen zur Bekämpfung der TB haben seit dem Jahr 2000 schätzungsweise 53 Millionen Menschen das Leben gerettet und die TB-Sterblichkeitsrate wurde laut Global TB Report 2017 um 37% verringert (42). Trotz dieser Errungenschaften sind die aktuellen Daten besorgniserregend: TB gehört weltweit zu den neun häufigsten Todesursachen und tötet mehr Menschen als HIV/AIDS. Laut Global TB Report 2019 gab es im Jahr 2018 geschätzt 1,2 Millionen TB-Todesfälle bei HIV-negativen Menschen (27% weniger als 1,7 Millionen im Jahr 2000) und weitere 251 000 Todesfälle bei HIV-positiven Menschen (60% weniger als 620 000 im Jahr 2000).

Estimated TB incidence in 2018, for countries with at least 100 000 incident cases

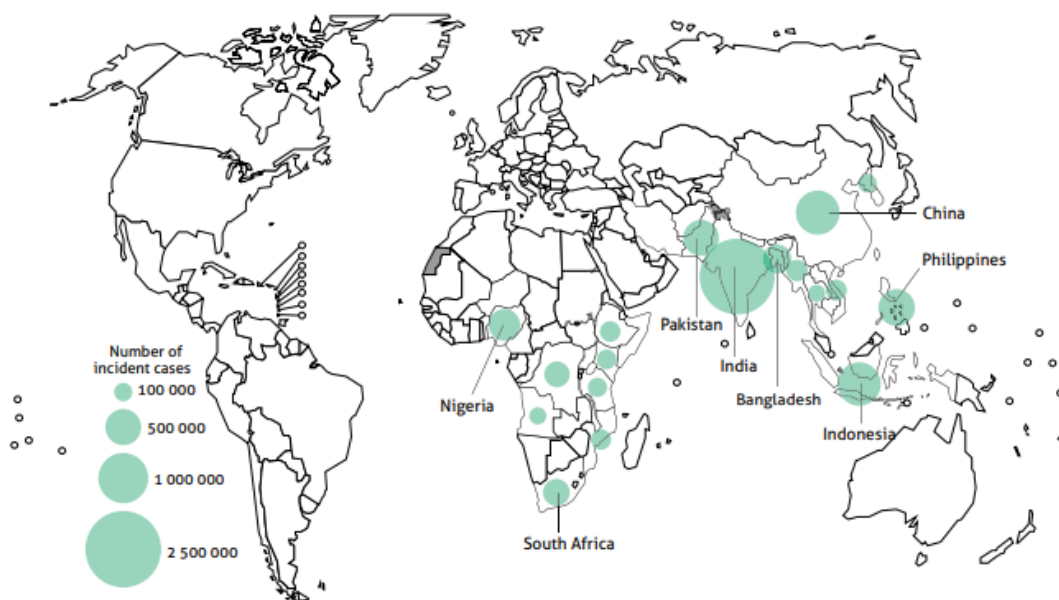
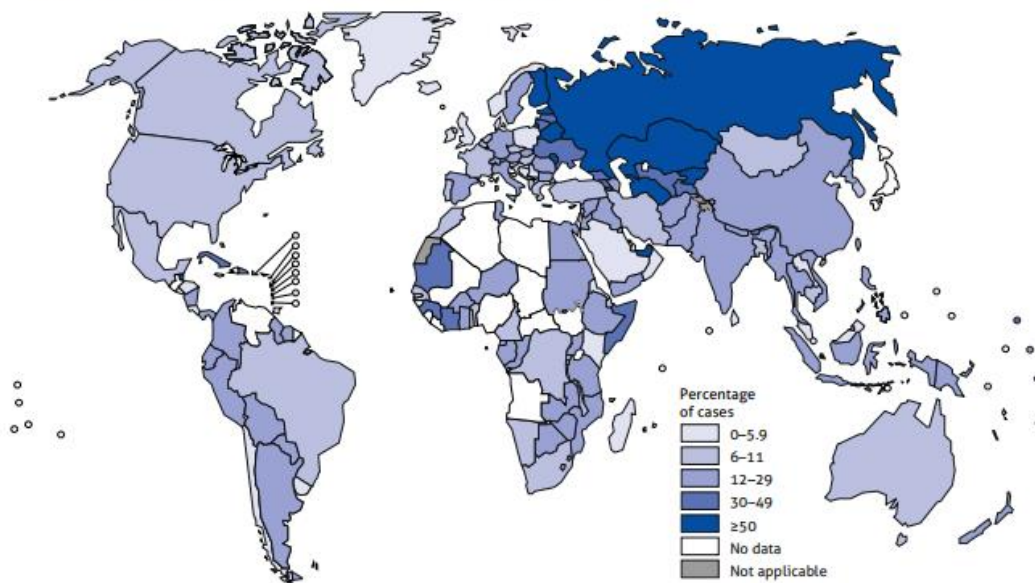


Abbildung 2: Geschätzte TB-Inzidenz weltweit im Jahr 2018 (Quelle: WHO, Global Tuberkulosis Report 2019)

Etwa 10 Millionen Menschen global erkrankten im Jahr 2018 an Tuberkulose. Die weltweite geschätzte Inzidenz lag bei 130 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr. 90% davon waren Erwachsene, 65% männlich und 10% waren mit HIV infiziert. Der Großteil der TB Fälle, wie in der Abbildung 2 dargestellt, trat in der südostasiatischen (44%), afrikanischen (24%) und westlichen Pazifikregion (18%) der WHO auf (2). Besonders alarmierend und eine große Herausforderung ist neben der Zunahme der HIV-TB-Koinfektionen die Verbreitung von MDR-TB (43).

Im Jahr 2018 gab es weltweit schätzungsweise eine halbe Million Fälle (etwa 3,4% der neuer und 18% bei zuvor behandelter TB) einer RIF resistenter TB (RR-TB), von denen 78% eine MDR-TB hatten. Der größte Anteil der globalen RR-TB-Fälle wurde in Indien (27%), China (14%) und der Russischen Föderation (9%) gefunden, wobei der höchste Anteil (> 50%) der MDR-TB in vorbehandelten Fällen in Ländern der ehemaligen Sowjetunion lag (Abb. 3). Bis Ende 2016 wurde XDR-TB von 123 WHO-Mitgliedstaaten gemeldet.

Percentage of previously treated TB cases with MDR/RR-TB<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Percentages are based on the most recent data point for countries with representative data from 2004 to 2019. Model-based estimates for countries with data before 2004 are not shown. MDR-TB is a subset of RR-TB.

Abbildung 3: Geschätzte Prozentsatz von vorbehandelten TB-Fällen mit MDR / RR-TB im Jahr 2018 (Quelle: WHO, Global Tuberculosis Report 2019)

Der durchschnittliche Anteil von XDR-TB an allen Fällen mit MDR-TB betrug 6,2%, wobei die beste Schätzung niedriger war, als die in den Vorjahren verfügbaren Daten (9,5% im Jahr 2015, 9,7% im Jahr 2014 und 9,0% im Jahr 2013). Dieser Rückgang erklärt sich durch eine bessere *Surveillance*, die dadurch bedingte Verfügbarkeit größerer Datenpools und präziserer Nachweisverfahren für Zweitlinien-Resistenz (38).

Aufgrund der begrenzten Laborkapazitäten und diagnostischen Möglichkeiten in den betroffenen Ländern sind immer noch eine mögliche Unterschätzung und heterogene Verteilung der XDR-TB Fälle innerhalb der Regionen in Betracht zu ziehen, weshalb diese Zahlen mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten sind (44).



### 1.3.2 Isoniazid-Resistenz und ihre klinische Bedeutung

Wegen seiner bakteriziden Eigenschaften, insbesondere in der Frühphase der Behandlung und der guten Verträglichkeit ist INH bereits seit 1952 eines der zwei führenden Antituberkulotika. Es wird sowohl bei der Behandlung der aktiven TB, als auch LTBI eingesetzt (3, 45).

Bei einem gemeinsamen Einsatz von INH mit RMP und PZA verstärken sich die bakterizid-sterilisierende Wirkungen dieser Substanzen gegenseitig (40). Die weltweite Zunahme der INH-resistenten und der MDR-TB gefährden jedoch den anhaltenden Nutzen dieses Medikaments und bedroht die Wirksamkeit der TB-Behandlung. Darüber hinaus gilt die Entwicklung der INH-Resistenz als ein erster Schritt in der Entwicklung der MDR-TB (45).

Im Jahr 2014 lag der durchschnittliche globale Anteil der Isoniazid-Resistenz ohne gleichzeitige Rifampicin-Resistenz bei allen TB Fällen bei 9,5%. Für neue TB-Fälle betrug er 8,1% und für zuvor behandelte 14,0% (38, 46). Von 2014 bis 2018 zeigte sich eine abnehmende Tendenz von 11,6% auf 7,2% (2). In einer früheren Studie lag die Prävalenz von INH-Resistenz der östlichen WHO-EURO Region bei fast 50% aller TB-Fälle, während sie im Rest der Welt um einen Faktor drei niedriger lag (4).

Der Wirkmechanismus dieses Arzneistoffes ist äußerst komplex und bislang nicht genau bekannt. Nach dem am meisten akzeptierten Mechanismus wird Isoniazid als *Prodrug* nach Diffusion ins Zytosol der TB-Bakterien durch das Enzym Katalase/Peroxidase (*katG*) zum Isonicotinoyl-Radikal oxidiert, welches dann mit NAD<sup>+</sup> Addukte bildet. Diese Addukte hemmen die katalytische Aktivität der Enoyl-Acyl-Carrier-Protein (ACP)-Reduktase (*inhA*), einem Schlüsselenzym der Fettsäuresynthese in der Zellmembran (47). Die meisten INH-resistenten Stämme zeigen Mutationen in der *inhA*- oder *katG*-Region. *KatG*-Mutationen werden regional unterschiedlich in 60-90% der INH-resistenten Stämme beobachtet. Es wird beschrieben, dass die *katG-S315T-Mutation* mit einer *high-level* INH-Resistenz assoziiert ist, d.h. mit sehr hohen MHK-Werten von über 1,0 mg/l einhergeht, jedoch keine Auswirkung auf die Empfindlichkeit gegenüber dem *second-line drug* Ethionamid (ETH) hat (48). Die *katG*-Mutationen weisen eine gesteigerte Fitness auf und verleihen einen Überlebensvorteil für INH-resistente Isolate (45). *InhA*-Promotormutationen vermitteln dagegen häufig nur eine *low-level* INH-Resistenz (MHK < 1 mg/l), beeinträchtigen jedoch auch die Sensibilität gegenüber ETH. In verschiedenen Studien wiesen 12-42% der INH-resistenten Isolate *inhA*-Promotor-Region-Mutationen auf (48, 49).

Begrenzte Daten zur direkten Assoziation zwischen der *katG*-Mutation und klinischen Behandlungsergebnissen weisen auf ein erhöhtes Risiko für Versagen der Erstlinientherapie, Tod und Rückfall hin und empfehlen bei nachgewiesener *katG*-Mutation das Medikament INH

von der Behandlung auszuschließen. Im Falle von *inhA*-Promotormutationen gibt es Hinweise darauf, dass INH in hoher Dosierung (15-20 mg / kg Körpergewicht) - in Kombination mit anderen Arzneimitteln noch einen Benefit bringt (48).

Es gibt aber gleichzeitig auch eine Reihe von Arbeiten, die belegen, dass es bei beiden Mutationsarten keinen klinischen Unterschied macht, ob INH gegeben wird oder nicht (50, 51).

### 1.3.3 TB in Zentralasien

Die TB-Inzidenz liegt in allen fünf zentralasiatischen Republiken Kasachstan, Kirgistan, Usbekistan, Tadschikistan und Turkmenistan über dem globalen Durchschnitt. Besorgniserregend ist darüber hinaus, dass alle diese Länder seit 2008 zu den 27 Ländern mit den höchsten MDR-TB-Raten der Welt gehören (Abb. 4) (26, 52-55).

**The three high-burden country lists for TB, TB/HIV and MDR-TB defined by WHO for the period 2016–2020, and their areas of overlap**

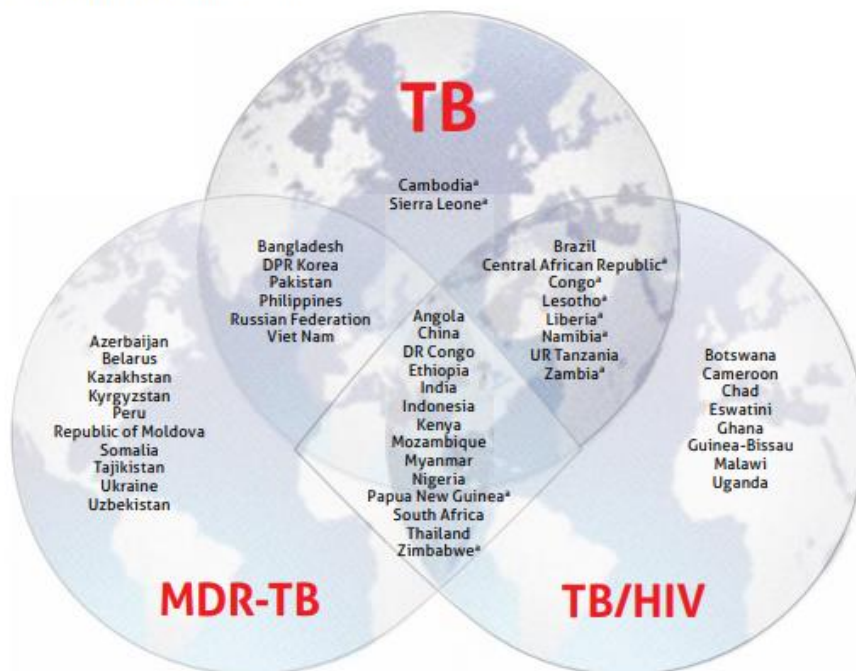


Abbildung 4: Länderliste mit hoher Belastung von TB, TB / HIV und MDR-TB für den Zeitraum 2016–2020 (Quelle: WHO, Global Tuberculosis Report 2019)

Nach dem Zerfall der Sowjetunion 1991 brach das gesamte miteinander verbundene Gesundheits- und Wirtschaftssystem zusammen. Plötzlich lebten Millionen von Menschen in neu gebildeten Nationen in Armut. Zwischen 1991 und 1998 hat sich die TB-Inzidenz in den meisten postsowjetischen Staaten mehr als verdoppelt (56).

Die höchsten gemessenen MDR-TB-Raten bei Patienten mit neu diagnostizierter TB lagen 2013 in Kasachstan (25,2%), 2011 in Kirgistan bei (26,4%) und Usbekistan (23,2%). Bei den Patienten mit vorbehandelter TB lagen die Prozentsätze der MDR-TB zwischen 2011 und

2014 bei 57,7% in Kasachstan, 55,1% in Kirgistan, 52,2 % in Tadschikistan und 62,0% in Usbekistan (57).

Die höchsten Raten von MDR-TB überhaupt wurden bislang in postsowjetischen Gefängnissen beobachtet. Das ist das Ergebnis vieler Faktoren wie Überbelegung der Gefängnisse, schlechter Belüftungssysteme, unzureichender Gesundheitsinfrastruktur, Verzögerungen und häufiger Unterbrechungen der Behandlung und mangelnder Nachsorge nach der Entlassung (58-60). Ein systematisches Review kam zu dem Schluss, dass der Anteil von MDR-TB an allen TB-Fällen in Gefängnissen der postsowjetischen Staaten 2014 bis zu 16-fach höher lag, als global (56).

## **1.4 Sozioökonomische Lage in Kirgistan und das öffentliche Gesundheitssystem**

### **1.4.1 Sozioökonomische Lage im Land**

Kirgistan ist ein Binnenstaat in Zentralasien mit rund 6,2 Millionen Einwohnern bei einer Fläche von 200.000 km<sup>2</sup>. Das Land untergliedert sich in sieben Verwaltungseinheiten (Oblaste) mit 40 Landkreisen (Rayone), 473 Gemeinden und 22 Städten. Die Kirgisische Republik ist geprägt von den Pamir und Ala-Tau (westliches Tianschan) Gebirgen, deren Gipfel Höhen bis 7500 m erreichen und 94 % der Landesfläche einnehmen. Das Klima ist semiaride und das Leben geprägt durch häufige Naturkatastrophen, wie starke Erdbeben und Murenabgänge. Außerdem trennen die Ala-Tau Berge den Norden vom Süden Kirgistans und erschweren die ohnehin schwache Verkehrsverbindung im Land.

Seit 1991 ist Kirgistan unabhängig. 1993 hat es eine eigene Währung eingeführt. Der Transformationsprozeß von einer sozialistischen Planwirtschaft zu einer freien Marktwirtschaft stürzte das Land in eine tiefe ökonomische Krise mit einem extremen Anstieg der Armut. Der Rückgang der wirtschaftlichen Aktivität in Kirgistan betrug Anfang der 90-er Jahre 74,1 %. Das hatte zur Folge, dass zur Jahrhundertwende mehr als 55% der Bevölkerung unterhalb der Armutsgrenze lebten. Heute sind es noch 33,7 %. Zwei Drittel davon kommen aus den ländlichen Gebieten (61).

Die schwere wirtschaftliche Situation, hohe Arbeitslosigkeit, die Möglichkeit für visafreies Reisen und die geografische Nähe zu Russland und anderen Ländern in der zentralasiatischen Region, insbesondere zum deutlich reicheren Kasachstan, setzen Anreize für massive temporäre, zirkuläre oder saisonale Migration (62-64). Nach offiziellen Angaben des Föderalen

Migrationsdienstes Russlands befanden sich z.B. im Jahr 2014 etwa 4,3 Mio. Staatsbürger aus Zentralasien als Wanderarbeiter auf dem Territorium Russlands. Der Anteil weiblicher Arbeitsmigranten aus Kirgistan zeigt auch eine Wachstumstendenz (64). 2012 wurde bei 125 von 29.800 (0,4%) untersuchten Migranten TB nachgewiesen. Die Dunkelziffer ist infolge der illegalen Beschäftigung der Einwanderer in Russland wahrscheinlich deutlich höher (65). Zwar gibt es in den größeren Städten Russlands einzelne sogenannte "ethnische" medizinische Zentren für Arbeitsmigranten; eine umfassende medizinische Versorgung für Migranten ist dennoch nicht gewährleistet (66, 67). Daten aus den Jahren 2011 und 2012 zeigten, dass von 2153 in der Hauptstadt Bischkek registrierten Tuberkulosepatienten 45% (zum größten Teil arbeitslose) Wanderarbeiter waren. 12% von ihnen hatten eine resistente Form der TB (68).

#### **1.4.2 Das öffentliche Gesundheitssystem in Kirgistan und seine Herausforderungen**

Das derzeitige Gesundheitssystem in der Kirgisischen Republik wurde in den letzten Jahrzehnten, seit dem Zusammenbruch der Sowjetunion, schrittweise aufgebaut und hat sich nach den neuen politischen und wirtschaftlichen Gegebenheiten weiterentwickelt. Das nationale Gesundheitssystem basiert seit 1997 auf einem obligatorischen Krankenversicherungssystem (MHIF - *Mandatory Health Insurance Fund*), welches 2009 vom Gesundheitsministerium getrennt wurde und als öffentlicher Zahler für Gesundheitsdienstleistungen fungiert. Es verwaltet die so genannten staatlichen Garantieleistungs- und Arzneimittelpakete. Eine Besonderheit des MHIFs ist, dass der Fonds nicht nur medizinische Leistungen aufgrund abgeschlossener Verträge vergütet, sondern auch die Qualität der erbrachten Leistungen überwacht und die Wirksamkeit der Ressourcennutzung im Gesamtzusammenhang der Gesundheitsreform im Land analysiert.

Das Gesundheitsministerium hat eine Aufsichtsfunktion über die Qualität der Gesundheitsversorgung. In den letzten Jahrzehnten etablierte und verbesserte es schrittweise die nationalen Gesundheitsreformprogramme „Manas“ (1996-2005), „Manas Taalimi“ (2006-2011) und „Den Sooluk“ (2012-2016). Die Schwerpunkte sollten dabei auf den Grundsätzen der Gleichheit, Erschwinglichkeit und Zugänglichkeit für die Gesundheit der kirgisischen Bevölkerung liegen. Bei der Durchführung der oben genannten Programme wurde eine neue Rechtsgrundlage für das neue Gesundheitssystem der Kirgisischen Republik geschaffen. Es wurden unter anderem Gesetze über den Gesundheitsschutz der Bürger, über Gesundheitsorganisationen in der Kirgisischen Republik und über das einheitliche Vergütungssystem verabschiedet. Im Jahr

2002 wurde außerdem ein staatlich garantiertes Leistungspaket eingeführt, das seither kostenlose Grundversorgung für die gesamte Bevölkerung und eine Weitervermittlung gegen eine pauschale Zuzahlung für eine versicherte Bevölkerung anbietet (69-73).

Trotz diesen bemerkenswerten Leistungen und Reformen weist das Gesundheitssystem erhebliche Strukturschwächen auf. Diese sind gekennzeichnet von Überkapazitäten in der Versorgungsinfrastruktur (zu viele Krankenhausbetten), einem desolaten Zustand der Bausubstanz, veralteter Ausstattung der medizinischen Einrichtungen, einem vergleichsweise niedrigen Kenntnisstand des medizinischen Personals im Bereich moderner Versorgungsmethoden, sowie bedeutenden Managementdefiziten (74). Obwohl eine Versicherung grundsätzlich verpflichtend ist, ergab eine Fallstudie von 2013, dass etwa 30% der Bevölkerung, zum größten Teil aus einkommensschwachen Schichten nicht versichert war (75). Trotz der gebührenfreien Gesundheitsgrundversorgung ist die Bevölkerung mit umfangreichen informellen Zahlungen konfrontiert. Der Anteil der privaten Direktzahlungen an den gesamten Gesundheitsausgaben liegt deutlich über 50%. Vor allem arme Bevölkerungsgruppen können die sogenannten *out-of-pocket payments* nicht oder nur unter Schwierigkeiten aufbringen und werden damit von der Gesundheitsversorgung weitgehend ausgeschlossen (74, 75).

Viele nationale Programme, besonders das TB-Bekämpfungsprogramm sind in hohem Maße von internationalen Gebern abhängig. Der Anteil des internationalen Beitrags zur Tuberkuloseprävention und -kontrolle betrug 2013 etwa 60% (71). 2013 konnte die Kirgisische Republik nicht jeden diagnostizierten MDR-TB - Fall behandeln. Ungefähr 600 Menschen wurden für MDR-TB-Medikamente auf Wartelisten gesetzt und nur 200 Personen erhielten sie (76). Der Schaden für die kirgisische Volkswirtschaft betrug 2016 infolge der Tuberkulose 7.464.230 US-Dollar (77). Auch das derzeitige nationale Finanzierungsniveau für das TB-Programm reicht nicht aus, um die Präventions- und Kontrollaktivitäten für MDR-Tuberkulose vollständig zu decken und die MDR-TB-Kontrolle im ganzen Land nachhaltig aufrechtzuerhalten. Es gibt insbesondere beträchtliche Finanzierungslücken für die teuren zweitlinien-Medikamente zur Behandlung der MDR-TB. Die ambulante Behandlung in den primären Gesundheitsdiensten funktioniert nicht in vollem Umfang. Nicht alle Einrichtungen des Gesundheitswesens sind gleichermaßen auf ambulante Behandlung und Pflege von MDR-TB Patienten vorbereitet. Die derzeitigen Behandlungspraktiken in der TB-Krankenhausinfrastruktur stellen eine ernsthafte Bedrohung für die nosokomiale TB-Übertragung dar. Der Labortransport ist nur in einigen Oblasten und Rayons zwei- oder wöchentlich möglich, was die rechtzeitige Diagnose von Resistenzen und die Wartung der Schlüsselausrüstung gefährdet (67).

### 1.4.3 Entwicklung der TB in Kirgistan

Die Kirgisische Republik ist mit 116 (99–134) pro 100 000 Einwohner (WHO für 2018) eines der Länder mit der höchsten TB-Inzidenz in der WHO-EURO Region (2).

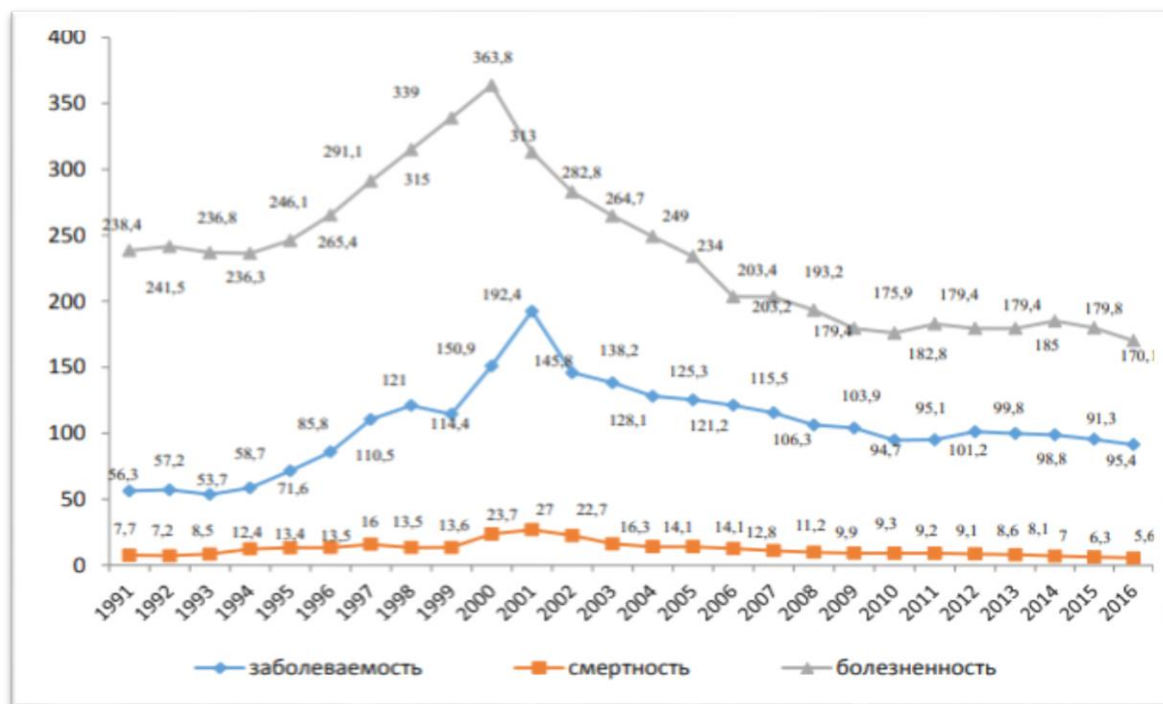


Abbildung 5: Inzidenz (blau), Prävalenz (grau) und Mortalität (orange) in Kirgistan im Verlaufe der Zeit (Quelle: Adambekova. A.D. Bischkek 2018)

Kirgistan zählt außerdem zu den 27 Ländern mit dem höchsten Anteil der RR- und MDR-TB in der Welt und zu den 18 Ländern der WHO-EURO, dem die WHO bezüglich der TB-Bekämpfung einen Prioritätsstatus eingeräumt hat (10).

Die Epidemiologie der TB in Kirgistan (Abb. 5) zeigte von 1991 bis 2001 Anstiege der Inzidenz (blaue Kurve) und Prävalenz (graue Kurve) und erreichte seinen Höhepunkt im Jahr 2001. Seitdem fallen die Inzidenz und Prävalenz. Die Inzidenz hat aber immer noch nicht den Ausgangswert von 1991 erreicht. Die Mortalität (orange Kurve) ist dagegen im Jahr 2014 unter den Ausgangswert von 7,7 / 100.000 gefallen (77-79).

Trotz der Abnahme der TB-Inzidenz seit fast 20 Jahren um gut zwei Drittel wird die TB-Kontrolle im Land aktuell durch die Ausbreitung von MDR-TB und die HIV-Koinfektion neu herausgefordert (79). Nach Angaben des kirgisischen Zentrums für Informatik und Epidemiologie in Bischkek ist der Anteil der MDR- TB zwischen 2011 und 2016 stark gestiegen: bei neuen Fällen von 13,3% auf 25,2% und bei Vorbehandelten von 47,7% auf 60,0%.

Laut WHO beträgt der geschätzte Anteil der MDR / RR-TB Fälle für 2018 29% in den neuen und 68 % bei zuvor behandelnden Fällen (2).

Im März 2018 beim 7. Symposium zur TB-Behandlung in Bischkek wurden die klinischen Daten der Behandlungserfolge bei allen resistenten Formen der TB dargestellt (Abb. 6) (80). Im Jahr 2014 wurden 56,1 der Patienten erfolgreich therapiert (blaue Balken). 22,5% haben die Therapie abgebrochen (rote Balken), 9,1% hatten ein Therapieversagen (grüne Balken) und 12,3% sind verstorben (lila Balken). Die Therapieerfolgsrate der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben betrug 2015 laut WHO in MDR-TB Fällen 54% und in XDR-TB Fällen 18% (10) und im Jahr 2016 53% und 15% (2).



Abbildung 6: Behandlungsergebnisse von Patienten mit resistenten Formen der Tuberkulose. Blau: Therapie abgeschlossen oder Patient geheilt; Rot: Therapie abgebrochen; Grün: Therapieversagen; Lila: Patient verstorben (Quelle: Kadyrov A.S., 7.Symposium zur TB-Behandlung in Bischkek, 2018 Kirgistan)

#### 1.4.4 Diagnostik der TB und Therapie der Hr-TB in Kirgistan

Zum Zeitpunkt der Studie erfolgte die TB-Diagnostik in der Kirgisischen Republik größtenteils entsprechend des vom Gesundheitsministerium vorgegebenen Algorithmus, der wie folgt aussah (81).

Bei TB-Verdachts-Fällen wurden zwei Sputumproben für die Mikroskopie gesammelt. Eine Probe wurde zusätzlich mit einer PCR (Xpert MTB/RIF) auf TB getestet. Für alle Patienten wurde eine Kultur angelegt. Wenn die Ergebnisse der Sputummikroskopie und des GeneXpert-Tests negativ waren, wurde der Patient mit Verdacht auf unspezifische Pneumonie zwei Wochen lang ambulant behandelt. Zeigte er darunter keine klinischen oder radiologischen

Besserungen, wurde er zur Beratung und weiteren Untersuchung in ein TB-Kontrollzentrum überwiesen.

Bei positiven Ergebnissen der Kultur wurde die Empfindlichkeit der Erreger auf Erstlinienmedikamente im Nationalen Referenzlabor getestet. Ein Patient, der mit mutmaßlicher MDR-TB ins Krankenhaus eingewiesen wurde, wurde mittels des LPA GenoType MTBDR<sub>plus</sub> auf INH und RIF Resistenz getestet. In den Fällen, in denen eine RR/MDR-TB mittels Xpert-MTB/RIF oder GenoType MTBDR<sub>plus</sub> bestätigt wurde, wurde gleichzeitig eine Empfindlichkeitstestung für Erst- und Zweitlinien-Antituberkulotika durchgeführt.

Die Entscheidungen über Behandlungsstrategien und Therapieregime bei resistenten TB-Fällen traf ein mehrköpfiges Tuberkulose-Konsilium. Diese MDR-TB-Expertenkommission registrierte jeden Patienten mit TB, überprüfte die Diagnose und gab den Behandlungsplan vor. Außerdem analysierte sie die Behandlungsergebnisse, traf Entscheidungen über Anpassungen der Therapieregime, Dosierungen und Behandlungsdauer (81). Konsiliumssitzungen fanden in Bischkek jeden, in der Peripherie nur alle 10 Tage statt (82).

In der kirgisischen Leitlinie für das Management der resistenten Tuberkulose (83) wurden bei nachgewiesener INH-Resistenz folgende Therapieregime empfohlen:

1. Bei Resistenz gegen INH oder INH und Streptomycin (SM) in neuen Fällen ohne weiteres Resistenzentwicklungsrisiko: 9 Monate RIF, EMB und PZA = 9REZ;
2. Resistenz gegen INH oder INH und SM in neuen klinisch komplikationsarmen Fällen: 3 Monate RIF, EMB, PZA, ein Fluorchinolon (Fq) plus Kanamycin (Km) oder Capreomycin (Cm), gefolgt von 9 Monaten RIF, EMB, PZA, Fq = 3REZKm(Cm)Fq – 9REZFq;
3. Neu aufgetretene Resistenz gegen INH oder INH und SM während der Erstlinientherapie eines TB-Patienten oder bei Auftreten weiterer Komplikationen: 6 Monate RIF, EMB, PZA, Km/Cm, Fq gefolgt von 6 Monaten RIF, EMB, PZA, Fq = 6REZKm(Cm)Fq – 6REZFq;
4. Resistenz gegen INH und EMB in neuen komplikationsarmen Fällen: 9-12 Monate RIF, PZA, Fq = 9 – 12RZFq;
5. Resistenz gegen INH und EMB oder INH, EMB und SM: 3-6 Monate RIF, PZA, Km/Cm, Fq, Protionamid (Pto), Cycloserin (Cs), (4-para-Amino-salicylsäure, PAS) gefolgt von 6 Monaten RIF, PZA, Fq, Pto, Cs, (PAS) = 3-6RZKm(Cm)FqPtoCs(PAS) – 6RZFqPtoCs(PAS).



Die letztendlich ausgewählten Therapieregime der TB waren im Einzelfall von der Anamnese und klinischem Bild der TB abhängig und sollte dabei mindestens 3 wirksame TB-Medikamente beinhalten (83).

Die Leitlinien zu Behandlung der resistenten Formen der TB sahen die schnelle Resistenztestung für INH mittels GenoType MTBDR*plus* nicht routinemäßig, sondern nur bei Verdacht auf MDR-TB vor. Solange das Vorliegen von Resistenzen nicht in Tests gesichert worden war, wurden TB-Patienten mit Standard-DOTS behandelt. Falls das Therapieschema vor dem zweiten Behandlungsmonat nicht umgestellt wurde, bedeutete das für INH-resistente TB Fälle praktisch eine Monotherapie mit RIF.

## **2 Ziele und Hypothesen der Studie**

### **2.1 Hypothesen**

1. Patienten mit INH resistenter TB haben eine schlechtere Therapie-Prognose als Patienten mit INH sensibler-, aber eine bessere als Patienten mit MDR-TB.
2. Patienten mit INH resistenter TB zeigen schlechtere Therapieergebnisse, wenn sie mit Standard-DOTS Therapie behandelt werden, als wenn sie eine verlängerte DOTS-Therapie mit mindestens drei Erstlinien- oder eine Therapie mit Zweitlinien-Antituberkulotika erhalten.
3. Die frühzeitige Diagnose einer INH-Resistenz ermöglicht eine Optimierung der Therapie in einer früheren Phase und eine Verbesserung des Therapieerfolges.
4. Das Management der INH resistenten Tuberkulose ist in Kirgistan gut standardisiert und folgt weitgehend den WHO Standards.

### **2.2 Ziele der Studie**

1. Retrospektiver Kohorten-Vergleich der Therapieergebnisse von Patienten
  - a. mit INH resistenter versus voll sensibler versus MDR-TB;
  - b. mit INH resistenter TB und Standard-DOTS Therapie versus neunmonatiger Therapie mit RIF, EMB, PZA versus Zweitlinien-Therapie;
  - c. mit früherem versus späterem Nachweis einer INH-Resistenz;
2. Untersuchung der Auswirkung der Vorbehandlung, einhergehender HIV-Infektion und der initialen Sputum-Mikroskopie auf die Therapieergebnisse der INH resistenter TB;
3. Analyse der häufigsten Genmutationen bei INH-Resistenz;
4. Untersuchung des Spektrums unterschiedlicher Therapieregime, die kirgisische Ärzte Patienten mit INH resistenter TB verordnen.

### **2.3 Bedeutung für das Nationale Tuberkulose-Programm (NTP)**

Die Ergebnisse dieser Studie werden Einfluss auf die Behandlungsstandards von INH-resistenter TB haben und zu entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Verbesserungen, einschließlich routinemäßiger Testung der INH-Resistenz im Land, gegebenenfalls in ganz

Zentralasien führen. Diese Anpassungen können die Behandlungsergebnisse verbessern und die Entwicklung weiterer Resistenzen in Zentralasien reduzieren.

## 3 Methoden

### 3.1 Studiendesign und Kohortenbildung

In dieser retrospektiven Kohorten-Vergleichsstudie wurden Patienten aller Altersgruppen eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2013 und dem 01.07.2016 im TB-Krankenhaus Nummer 1 (*Bishkek TB-dispenser*) oder im nationalen TB-Zentrum in Bischkek mit einer TB-Behandlung begonnen haben. In die Analyse wurden nur Personen einbezogen, die nach 2 Therapiemonaten noch am Leben waren. Die Resistenztestung erfolgte im NRL in Bischkek mit Xpert MTB/RIF, HAIN GenoType MTBDR*plus* und MGIT. Die Patienten wurden anhand der Resistenzlage den drei Kohorten

1. INH-resistente TB, H<sub>R</sub>-TB (im GenoTypeMTBDR*plus* oder MGIT war Isoniazid resistent; Rifampicin in allen drei Tests sensibel);
2. INH-sensible TB, H<sub>S</sub>-TB (weder eine Isoniazid- noch eine Rifampicin-Resistenz in einem der Tests);
3. MDR-TB (Rifampicin-Resistenz in einem der drei Tests)

zugeordnet. Innerhalb der Kohorten wurden die Patienten gemäß ihrer Therapieregime in folgende drei Gruppen untergliedert:

- **FLD**: Erstlinientherapie mit Isoniazid (H, INH), Rifampicin (R, RIF), Pyrazinamid (PZA, Z), Ethambutol (E, EMB) und/oder Streptomycin (S, SM);
- **SLD**: Zweitlinientherapie mit injizierbaren Aminoglykosiden (Amikacin (Am), Capreomycin (Cm) oder Kanamycin (Km)), Fluorchinolonen (Moxifloxacin (Mfx), Levofloxacin (Lfx), Ofloxacin (Ofx)), Protionamid (Pto), Cycloserin (Cs), PAS (4-para-Amino-salicylsäure), Linezolid (Lzd), Amoxicillin/Clavulansäure (Amx/Clv), Bedaquilin (Bdq), Clarithromycin (Clr), Imipenem (Ipm). Patienten wurden auch dann der SLD Gruppe zugeordnet, wenn sie FLD plus einen oder mehrere SLD erhielten;
- **SLD** nach Therapiewechsel: Therapieumstellung von FLD auf SLD nach Resistenzbestimmung.

Ferner wurden die Studienpatienten innerhalb der Gruppen nach der Therapiedauer stratifiziert:

- 2 bis 8.0 Monate
- 8.1 bis 15 Monate
- 15.1 bis 30 Monate

Die Therapieergebnisse für alle Tuberkuloseformen wurden nach den Kriterien der WHO standardisiert erfasst (29, 84).

Vergleichsparameter waren *gutes (cured, treatment completed, on treatment)* versus *schlechtes (lost to follow-up, treatment after lost to follow-up, relapse, treatment failure, death)* Therapieergebnisse (Tabelle 1).

Die Variablen Alter, Geschlecht, HIV-Status, Ergebnisse der Sputum-Mikroskopie und pathologische Veränderungen in der Röntgenthorax-Aufnahme wurden als mögliche Störfaktoren in der multivariaten Analyse mit betrachtet.

Um Störfaktoren (*Bias*) auszuschließen, die z.B. durch einen früheren Tod der Patienten oder ihren Ausfall bei der Nachsorge (z.B. infolge Migration) bedingt sein können, haben wir die Patienten aus der Studie ausgeschlossen, für die nur Informationen über die Nachsorge für 2 Monate oder weniger zur Verfügung standen. Eine sehr fortgeschrittene Krankheit, die zu einem schnellen Tod oder Rückzug in die häusliche Umgebung führen könnte, würde die Studienergebnisse zum Beispiel als Störfaktor ungünstig beeinflussen, weil diese Patienten ein höheres Resistenzrisiko und zugleich ein höheres Sterberisiko besitzen und so der Therapie-Ausgang „Tod“ überproportional häufig in den Gruppen mit resistenter TB vorhanden wäre.

Tabelle 1: Treatment-Outcome. Kategorien modifiziert nach WHO Empfehlungen (Quelle: Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision, WHO)

WHO Kategorie	Deutsche Bezeichnung	Definition
<i>Cure</i>	Heilung	Von Behandlungsbeginn vollständig durchgeführte Behandlung mit Nachweis einer negativen Kultur in den letzten Behandlungsmonaten
<i>Treatment completed</i>	Vollständige Behandlung	Nachweisliche Einnahme der Medikamente über den gesamten geplanten Therapiezeitraum, ohne Vorliegen eines negativen kulturellen Untersuchungsergebnisses nach Abschluss der Therapie
<i>On treatment</i>	Fortführung der Therapie	Fortführung der Behandlung nach mehr als 12 Monaten Therapie, Ergebnis folgt noch
<i>Treatment failure</i>	Versagen der Behandlung	Fünf Monate nach Behandlungsbeginn andauernde oder nach kultureller Konversion erneut positive TB-Kulturen mit Nachweis von MTBK
<i>Death</i>	Tod	Tod an Tuberkulose: vor Beginn oder während der Behandlung
		Tod an anderer Erkrankung als Tuberkulose vor Beginn oder während der Behandlung
<i>Treatment after lost to follow-up</i>	Behandlungsunterbrechung	Behandlungsunterbrechung über zwei oder mehr aufeinander folgende Monate
<i>Relapse</i>	Rezidiv	Patient wurde wegen TB behandelt, erhielt den Status „cured“ oder „treatment completed“, entwickelte aber innerhalb der Nachsorgephase eine TB
<i>Lost to follow-up</i>	Therapieabbruch	Patient hatte die Therapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung mindestens zwei Monate zuvor abgebrochen

### 3.2 Datenerhebung und -management

Die klinischen Daten von Patienten wurden hauptsächlich aus handschriftlichen Patientenakten im zentralen TB-Register, sowie im Archiv des NTPs (Nationales Tuberkulose Programm) in der Achunbaev Str. und im TB-*dispenser* in der Bokonbayev Str. in Bischkek gesammelt. Es wurden folgende Daten extrahiert: Alter, Geschlecht, Kontaktdaten der Patienten, Art der TB (neu oder vorbehandelt; pulmonal, extrapulmonal oder kompliziert), Verlauf und Dauer der Behandlung, bzw. Todesdatum und Ursache, verwendete Therapieschemata, Behandlungsergebnis und Vitalstatus am Ende der Behandlung und während der Phase der einjährigen Nachbeobachtung und HIV-Status. Das *clinical report form* (CRF) ist im Anhang wiedergegeben. Patienten, für die die Aufzeichnungen unvollständig waren und für die nicht alle für das CRF benötigten Informationen zu finden waren, wurden telefonisch kontaktiert, um den weiteren Verlauf nach Therapieabschluss zu eruieren, spezifisch nach möglichen Rückfällen zu fragen und den aktuellen Gesundheitsstatus festzustellen.

Die Ergebnisse der phänotypischen und molekularbiologischen (GeneXpert MTB/RIF; GenoType MTBDR*plus*) Empfindlichkeitsprüfungen, sowie Mikroskopie- und Kulturergebnisse für die Therapienachsorge (*treatment follow-up*) wurden von der Datenbank des Nationalen Referenzlabors in Bischkek extrahiert. Nur Patienten, die bis Ende 2015 mit Resistenzstatus diagnostiziert waren, wurden in die Studie eingeschlossen, um eine ausreichende Beobachtungszeit seit der Empfindlichkeitstestung zu gewährleisten.

Für die Datenerhebung wurde zunächst ein papierbasierter Fragebogen verwendet (CRF, siehe Anhang). Jeder Patient erhielt eine individuelle Patientennummer und wurde bei der Übertragung der Daten in die elektronische Datenbank anonymisiert. Alle anonymisierten Daten wurden in eine webbasierte Open-Source-Datenbank ODK (85) eingegeben und passwortgeschützt auf einem Server der *London School of Hygiene and Tropical Medicine* (LSHTM) gespeichert (86).

### 3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Stata Version 14.1 (STATA Corporation, Texas, USA) durchgeführt.

Zur Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich von Häufigkeiten wurde der Pearson *Chi<sup>2</sup>-Test* benutzt. Zum Vergleich der Mittelwert-Verteilungen wurde der zweiseitige *Student's t-Test* angewendet. Für Varianzanalysen wurden der ANOVA und die lineare Regressionsanalyse verwendet. Das statistische Signifikanzniveau (*p-value*) betrug 0,05.

### **3.4 Ethische Genehmigung**

Die Studie wurde von der Ethikkommission des kirgisischen Gesundheitsministeriums geprüft und für ethisch unbedenklich eingestuft. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian Universität München kam zu demselben Ergebnis (siehe Anhang).

## 4 Resultate

### 4.1 Beschreibung der Kohorten

Von insgesamt 1.120 untersuchten Krankenakten konnten wir 457 Patienten mit vollständiger geno- oder phänotypischer (bzw. beides) Empfindlichkeitstestung in unsere Studie einschließen. Etwa ein Drittel der therapierten Patienten hatte negative Mikroskopie- und Kulturergebnisse. Aus der Studie wurden insgesamt 26 (6 H<sub>S</sub>R<sub>S</sub>, 7 H<sub>R</sub>R<sub>S</sub> und 13 MDR) Patienten, die vor der 12. Therapiewoche verstorben, beziehungsweise anderweitig aus der Nachsorge (*treatment follow-up*) gefallen sind (z.B. weil sie weggezogen sind oder die Behandlung abgebrochen haben) ausgeschlossen.

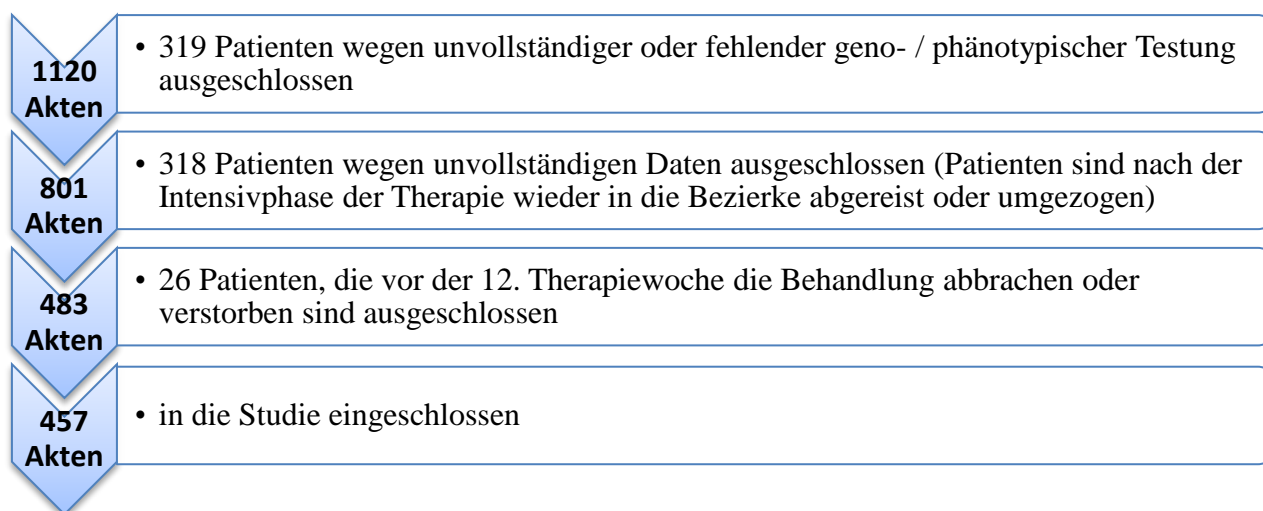


Abbildung 7: Datenextraktion für die Studie

Die verbliebenen 457 Patienten wurden in folgende Kohorten eingeteilt:

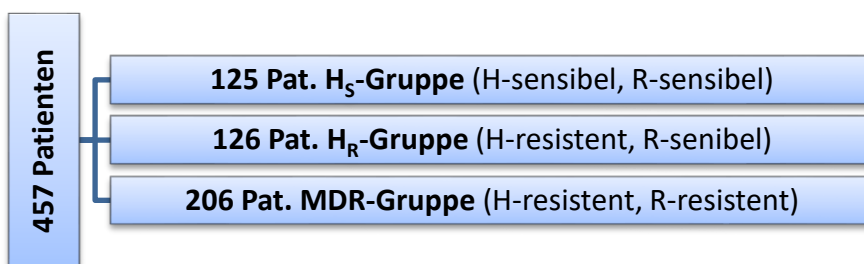


Abbildung 8: Einteilung der Kohorten für die Studie

Die drei resultierenden Kohorten von Patienten mit H<sub>S</sub>R<sub>S</sub>-, H<sub>R</sub>R<sub>S</sub>- und MDR-TB stimmten in Alter (Gesamtdurchschnitt 32 Jahre), Geschlechter-Ratio (gesamt 55,6% männlich) und dem Anteil positiver Mikroskopieergebnisse (75-82%) überein. Abweichungen vom Gesamtdurchschnitt und Unterschiede zwischen den Kohorten ergaben sich nur bei der MDR-Gruppe, in der sich ein signifikant höherer Anteil an vorbehandelten Patienten (42,7%) und an Patienten mit HIV-Koinfektion (8,1%) befanden.



	HsRs	H <sub>R</sub> Rs	MDR
<b>Demographic and disease data</b>			
Men, n (proportion)	66 (52.8%)	70 (55.6%)	113 (54.9%)
Age, median (IQR)	30 (24; 45)	33.5 (24; 47)	31 (24; 41)
Retreatment, n (proportion)	13 (10.4%)	19 (15.1%)	88 (42.7%)
Cavities on CXR, n (proportion)	40 (32.0%)	24 (19.2%)	76 (36.9%)
Smear positivity, n (proportion)	103 (82.4%)	91 (72.2%)	153 (75.0%)
HIV positive, n (proportion)	2 (1.9%)	3 (2.6%)	13 (8.1%)
<b>Treatment outcome, n (proportion)</b>			
Cured	112 (89.6%)	100 (79.4%)	99 (48.1%)
Treatment completed	0 (0.0%)	4 (3.2%)	1 (0.5%)
On treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (1.9%)
<b>Successful treatment outcome (sub-total)</b>	<b>112 (89.6%)</b>	<b>104 (82.5%)</b>	<b>104 (50.5%)</b>
Lost to follow-up	3 (2.4%)	9 (7.1%)	26 (12.6%)
Treatment after lost to follow-up	1 (0.8%)	2 (1.6%)	19 (9.2%)
Relapse	3 (2.4%)	4 (3.2%)	24 (11.7%)
Treatment failure	3 (2.4%)	5 (4.0%)	13 (6.3%)
Death	3 (2.4%)	2 (1.6%)	20 (9.7%)
<b>Negatives treatment outcome (sub-total)</b>	<b>13 (10.4%)</b>	<b>22 (17.5%)</b>	<b>102 (49.5%)</b>

Tabelle 2: Übersichtstabelle für H<sub>s</sub>, H<sub>R</sub> und MDR

Die Abbildung 9 stellt die Therapieformen der jeweiligen Gruppen dar.

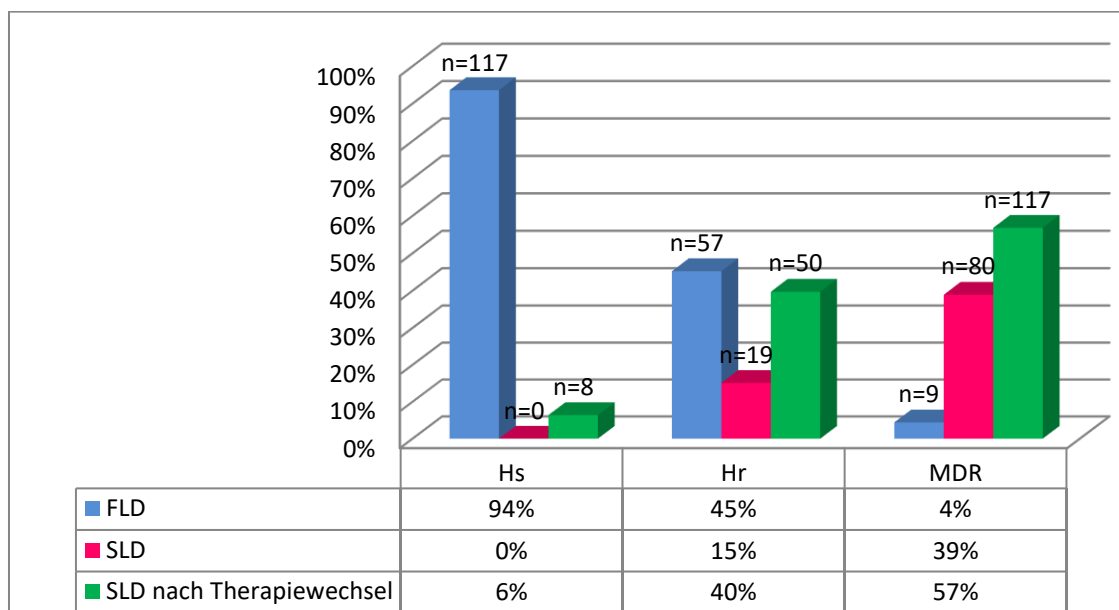


Abbildung 9: Therapiereregime in den H<sub>s</sub>, H<sub>R</sub> und MDR Gruppen

Die bevorzugten Therapieformen bei H<sub>s</sub>-TB waren eine DOTS- oder eine verlängerte DOTS-Therapie, die ausschließlich Erstlinienmedikamente beinhaltete. In der H<sub>R</sub>-Gruppe erhielten Patienten gleichermaßen Erst- oder Zweitlinientherapien, Letztere zum größten Teil nach Umstellung von Erstlinientherapie. Nur ein kleiner Teil (15,0%) der Patienten wurde von Anfang

an mit Zweitlinienmedikamenten behandelt. Die Umstellung der Behandlung erfolgte im Durchschnitt nach 2,7 Monaten, aufgrund der Resistenztestungsergebnisse oder nach frustrierender primärer DOTS-Therapie. Bei der MDR-TB war eine Zweitlinientherapie führend (96%). Etwa 57 %, überwiegend vorbehandelte Patienten oder Patienten nach einem Kontakt zu MDR-TB, haben SLD ohne Therapieumstellung bekommen.

## 4.2 Gesamtübersicht der H<sub>R</sub>-Gruppe

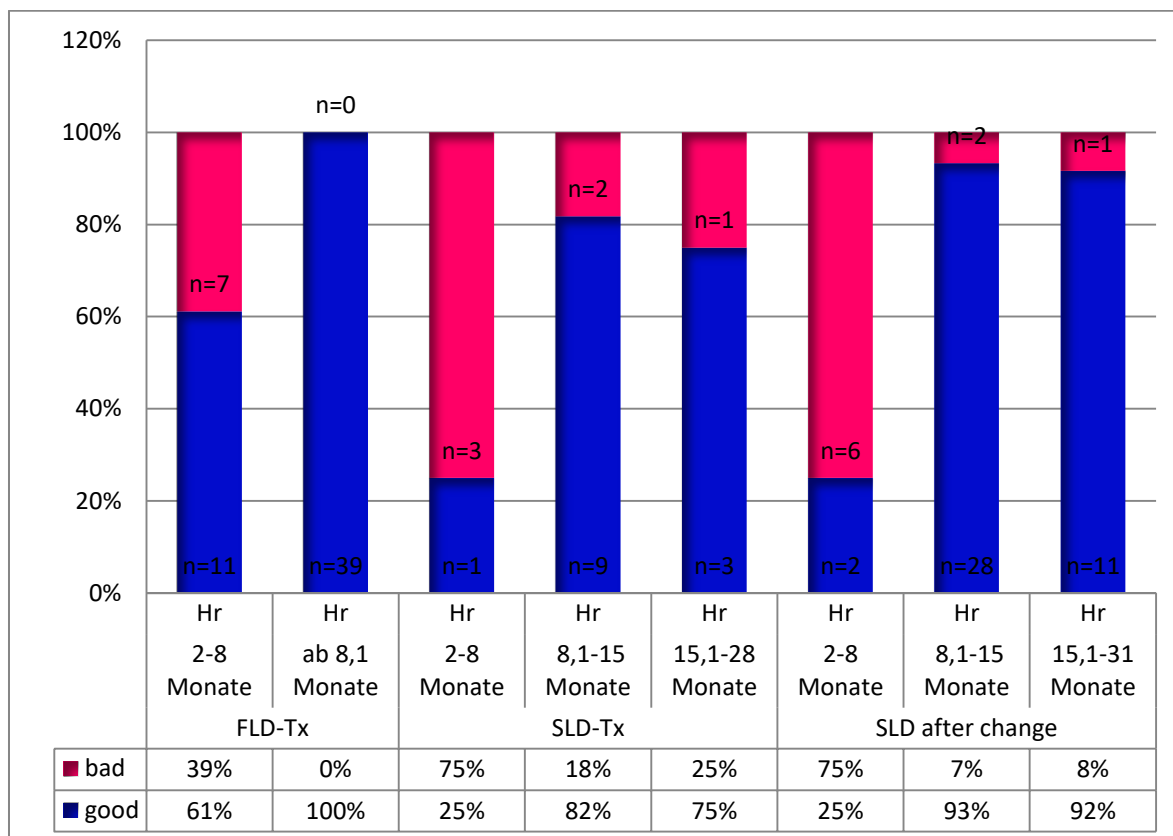


Abbildung 10: Therapieergebnisse der H<sub>R</sub>-TB Gruppe untergliedert nach Therapieform und Dauer

Von insgesamt 126 Patienten mit H<sub>R</sub>-TB wurden 57 (45%) mit Erstlinienmedikamenten (FLD-Therapie) und 69 (55%) mit Zweitlinienmedikamenten (SLD-Therapie) behandelt.

Um die Therapieresultate in den Gruppen H<sub>R</sub>-, H<sub>S</sub>- und MDR-TB zu vergleichen und die Auswirkung der jeweiligen Therapiedauer auf das Therapie - Outcome zu untersuchen, unterteilen wir die drei Gruppen nach Behandlungsdauer in folgende Untergruppen:

1. 2 bis 8 Monate
2. 8,1 bis 15 Monate
3. 15,1 bis 30 Monate

In der Subgruppe der H<sub>R</sub>-TB Fälle mit FLD-Therapie (n=57) haben 18 (31,6%) Patienten eine bis zu 8 Monate dauernde Therapie mit Erstlinienmedikamenten erhalten. 11 von ihnen (61%)

erhielten eine sechsmonatige *Standard-DOTS Therapie* (2HRZE-4HR). Bei 7 von ihnen (39%) wurde die Therapie auf ein 7-8 monatiges Regime mit RIF, PZA und EMB erweitert (7-8 RZE). 11 der 18 (61%) Patienten hatten nach durchschnittlich 7 Monaten ein positives und 7 von 18 (39%) ein ungünstiges Therapie - Outcome (Definition siehe Methoden).

Das am meisten eingesetzte Therapieregime von H<sub>R</sub>-Patienten war die *verlängerte DOTS-Therapie*. Alle 39 H<sub>R</sub>-TB Patienten, die Erstlinienmedikamente wie (INH), RIF, PZA, EMB für länger als 8 Monate erhalten hatten, hatten nach durchschnittlich 10 Monaten Therapie ein positives Therapie - Outcome. Dieses Therapieschema wurde fast ausschließlich in den Fällen mit neu diagnostizierter TB und wenigen begleitenden Resistenzen verordnet.

69 der 126 (55%) H<sub>R</sub>-Patienten bekamen Zweitlinienmedikamente (SLD). 19 von ihnen (27,5%) hatten von Beginn an eine SLD - Therapie. Bei 50 (72,5%) wurde die Therapie im Durchschnitt nach 3 Monaten von einer Erstlinien- auf eine Zweitlinienmedikation umgestellt. Von den 19 Patienten, die von Anfang an SLD erhielten, waren etwas mehr als die Hälfte vorbehandelt, wohingegen von den 50 Patienten SLD nach Therapiewechsel (n=50) nur 12% eine Vortherapie erhalten hatten.

Es gab kein einheitliches SLD-Kombinationsregime. In der Gruppe ohne Therapieumstellung (n=19) haben z. B. 13 von 19 (68%) Patienten neben verschiedenen Zweitlinienmedikamenten auch eines der Erstlinienmedikamente INH, RIF, EMB erhalten, 6 der 19 (32%) Patienten erhielten Zweitlinienmedikamente kombiniert mit PZA. Bemerkenswert ist dabei, dass der Anteil an ungünstigen Therapieergebnissen bei Patienten ohne INH, RIF, EMB mit 50% höher war, als bei Patienten mit SLD plus PZA (30%).

Nur 2 der 69 (3%) H<sub>R</sub>-TB Patienten mit SLD-Therapie hatte neben Erstlinienmedikamenten ausschließlich ein Fluorchinolon (Fq) als SLD erhalten. 20 der 69 (29%) erhielten zusätzlich noch ein injizierbares Medikament (Km/Am/Cm). Von diesen 20 Patienten waren nach durchschnittlich 9-11 Monaten Therapie 80% geheilt. 47 der 69 (68%) H<sub>R</sub>-TB Patienten mit SLD-Therapie erhielten neben den oben erwähnten Erst- und Zweitlinienmedikamenten zusätzlich noch Pto, Cs und / oder PAS. Nach durchschnittlich 16 Monaten waren 34 dieser 47 (72%) geheilt und 13 (28%) hatten ein ungünstiges Therapieergebnis. Die 47 Patienten mit mehr als zwei SLD wurden durchschnittlich fast 6 Monate länger therapiert. Die Therapieergebnisse dieser Patienten zeigten kein besseres Ergebnis im Vergleich zu den Patienten, die nur ein oder zwei SLD erhielten ( $Chi^2 = 0.43$ ;  $p\text{-value} = 0.51$ ). Der Anteil an Therapieversagern und Therapieabbruchern war mit 8,5% und 13% versus 0% bzw. 5% aber etwas höher, jedoch nicht signifikant.

#### 4.2.1 Auswirkung der Vorbehandlung auf die Therapieergebnisse der H<sub>R</sub>-Gruppe

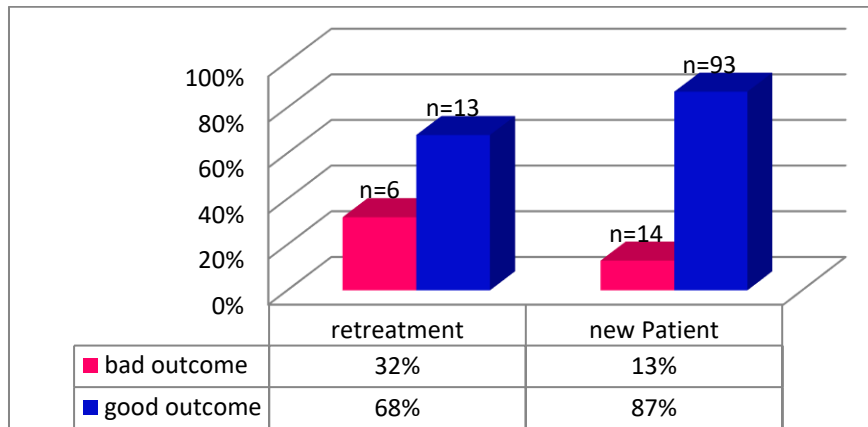


Abbildung 11: Therapieergebnisse in den Subgruppen Retreatment und New Patient der H<sub>R</sub>-Gruppe

Die meisten der 126 der H<sub>R</sub>-Gruppe waren neue TB-Fälle (n=107; 85%), d.h. sie hatten keine TB in der Vorgeschichte (Abbildung 11).

19 der 126 (15%) Patienten der H<sub>R</sub>-Gruppe hatten zuvor schon einmal eine TB-Behandlung, die Hälfte davon in den letzten 1-3 Jahren. 14 der 19 (74%) Patienten mit einer TB in der Vorgeschichte zeigten im Durchschnitt nach 15 Monaten Medikamenteneinnahme ein erfolgreiches Therapieergebnis, 5 (26%) von ihnen setzten die Therapie bis zum 22. Monat fort. 10 der 13 (77%) Patienten mit erfolgreichem Therapie - Outcome haben nach 15 Monaten neben FLD auch SLD erhalten. Der Anteil schlechter Therapie - Outcomes unter den 19 Patienten mit TB in der Vorgeschichte betrug 32% (n=6), wobei 3 von 6 (50%) *lost to follow-up* waren und 2 (33%) ein Therapieversagen erlitten.

Bei 93 der 107 (87%) neuen Fälle zeigte sich im Durchschnitt nach 11 Monaten ein erfolgreiches Therapieresultat. 9 (10%) dieser Patienten erhielten eine Therapie über 22 Monate. 53 der 107 (50%) wurden auch mit SLD behandelt. Der Anteil der schlechten Therapieresultate (n=14) betrug 13%. 7 der 14 (50%) waren *lost to follow up*, 3 (21%) hatten die Therapie unterbrochen, 3 der 14 (21%) sind vor Therapieende verstorben, einer (1/14; 7,1%) hatte ein Therapieversagen.

Vergleicht man die Therapie - Outcomes der vorbehandelten Patienten der H<sub>R</sub>- und H<sub>S</sub>-Gruppen wird deutlich, dass der Anteil an schlechten Ergebnissen wie Therapieunterbrechung oder Versagen der Behandlung in der H<sub>R</sub>-TB-Gruppe deutlich höher war als in der H<sub>S</sub>-TB-Gruppe (3% vs. 1% sowie 2% vs. 0%).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass vorbehandelte H<sub>R</sub>-TB Patienten einen signifikant höheren Anteil an ungünstigen Therapieergebnissen aufwiesen ( $Chi^2 = 4.13$ ;  $p\text{-value} = 0.042$ ) und eine längere Therapiedauer mit mehreren SLD hatten als neue TB-Fälle mit H<sub>R</sub>-TB.

#### 4.2.2 Auswirkung der initialen Sputum-Mikroskopie auf die Therapieergebnisse der H<sub>R</sub>-Gruppe

91 von 126 (72%) H<sub>R</sub>-Patienten hatten vor dem Therapiebeginn einen positiven Befund der Sputum-Mikroskopie (Abb. 9).

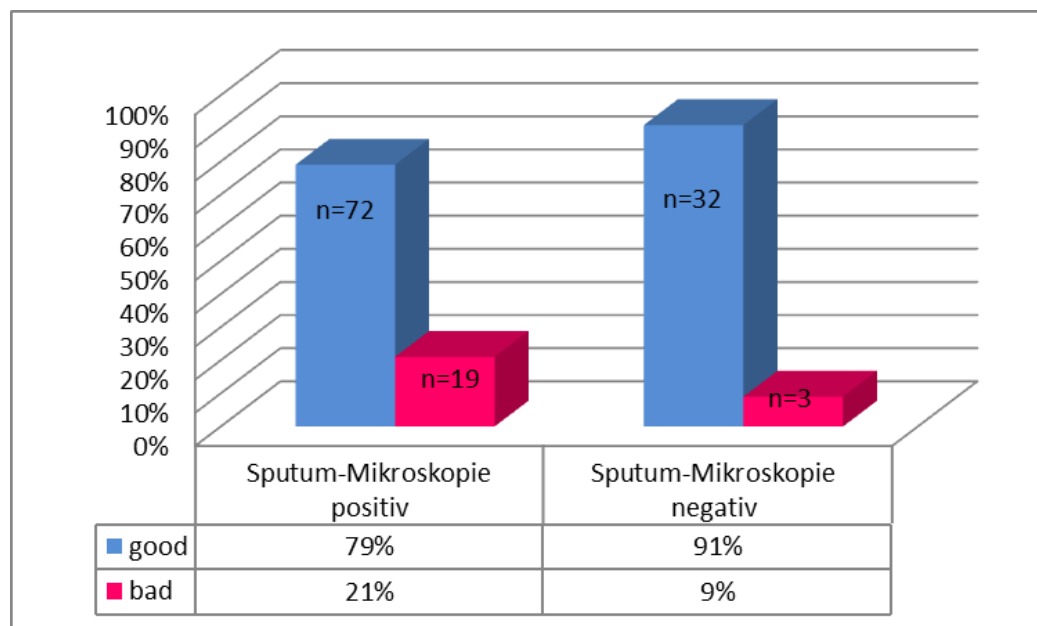


Abbildung 12: Auswirkung der initialen Sputum Mikroskopie auf die Therapieergebnisse der HR-Gruppe

72 von ihnen (79%) haben nach durchschnittlich 11 Monaten die Therapie erfolgreich beendet. Eine Therapieumstellung oder -optimierung von Erstlinien- auf Zweitlinienmedikamente erfolgte in 37 % (34 von 91) der mikroskopisch positiven H<sub>R</sub>-TB Fälle, überwiegend vor dem zweiten Therapiemonat.

35 der 126 (28%) H<sub>R</sub>-Patienten waren in der Sputum-Mikroskopie negativ. Der Anteil erfolgreicher Therapieresultate war in dieser Subgruppe nicht signifikant höher als bei Patienten mit positiver Sputum-Mikroskopie (91% vs. 79%;  $Chi^2 = 2.66$ ;  $p\text{-value} = 0.10$ ). Bemerkenswert war jedoch, dass bei H<sub>R</sub>-Patienten mit negativer Sputum-Mikroskopie häufiger, jedoch nicht signifikant, eine Therapieumstellung stattgefunden hatte (45% vs. 38%) und die durchschnittliche Behandlungsdauer länger war (12,5 vs. 10,4 Monate).

### 4.3 Ergebnisse der H<sub>R</sub>-Gruppe versus H<sub>S</sub>

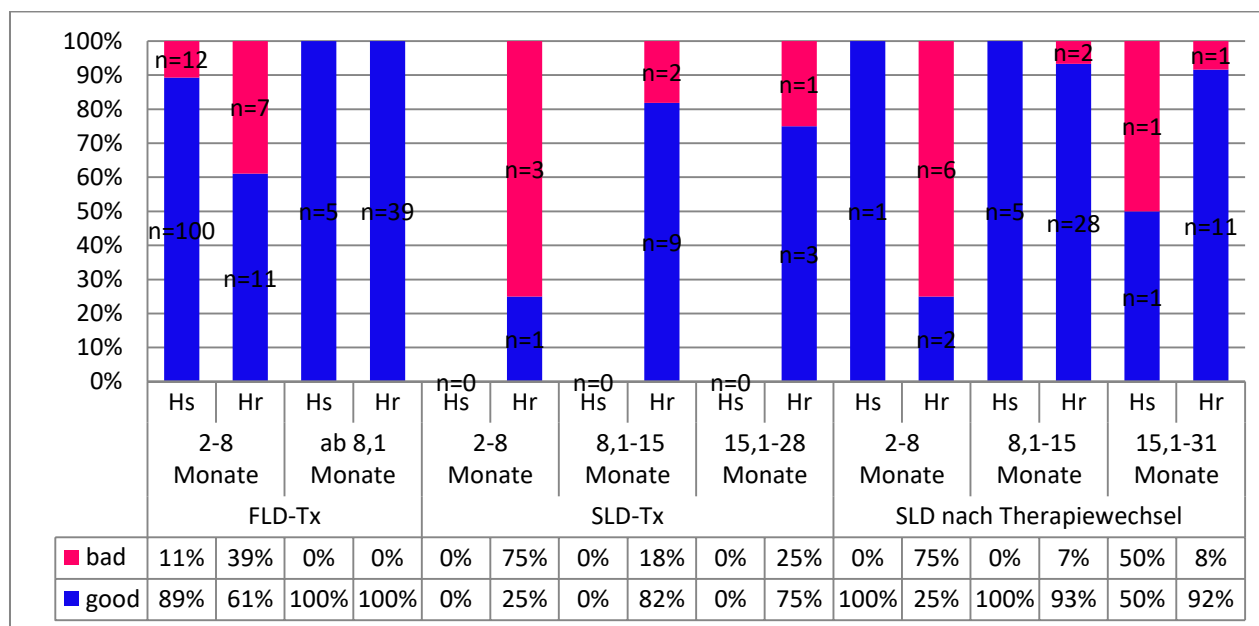


Abbildung 13: Therapieergebnisse der H<sub>R</sub>- und H<sub>S</sub>-TB Gruppe untergliedert nach Therapieform und Dauer

Während der weitaus größte Teil (112 der 125; 90%) der Patienten mit H<sub>S</sub>-TB eine Therapie weniger als 8,1 Monate erhielten, bekamen nur 14% (18 von 126) der H<sub>R</sub>-Patienten eine Erstlinientherapie mit einer solch kurzen Therapiedauer (Abb. 13). Die H<sub>R</sub>-Gruppe zeigte trotz der durchschnittlich längeren Therapie signifikant schlechtere Behandlungsergebnisse als die H<sub>S</sub>-Gruppe (39% vs. 11%;  $\chi^2 = 9.86$ ;  $p\text{-value} = 0.0017$ ). Der Anteil an *relapse, treatment failure* und *death*, bezogen auf Gesamtzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen, war in der H<sub>R</sub>-Gruppe 2-3 fach höher als in der H<sub>S</sub>-Gruppe (11% vs. 3%, 6% vs. 2%, 6% vs. 3%). Besonders ist der Anteil an *lost to follow-up* war in der H<sub>R</sub>-Gruppe signifikant höher als in der H<sub>S</sub>-Gruppe (16% vs 3%;  $\chi^2 = 6.89$ ;  $p\text{-value} = 0.008$ ).

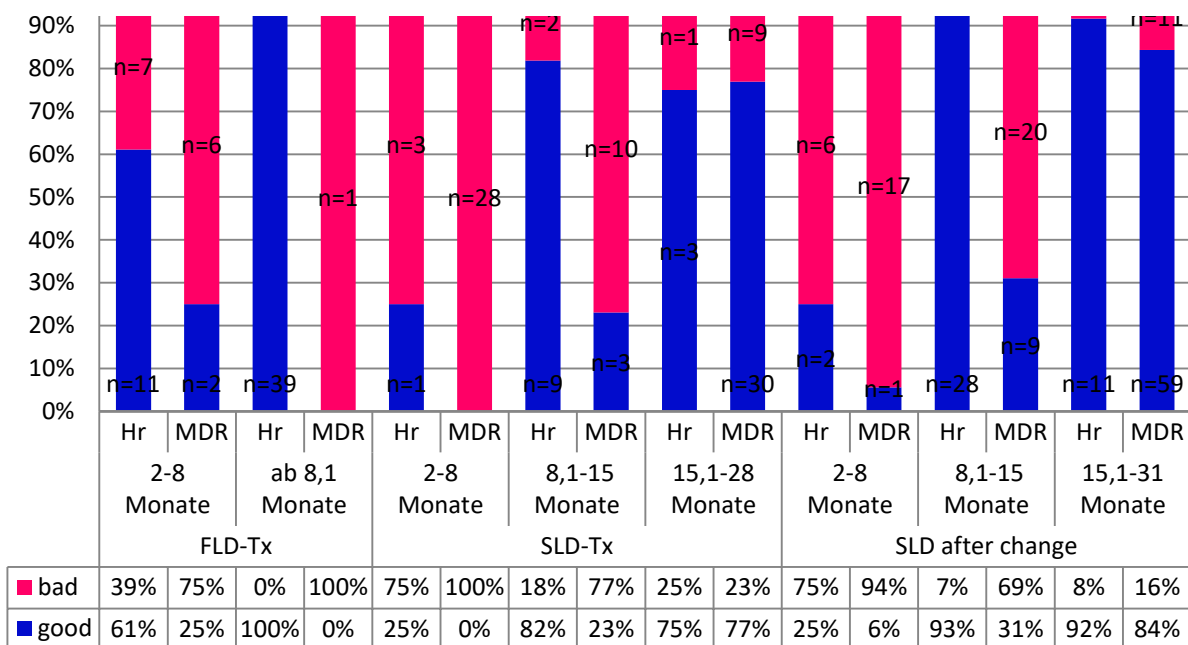
Die verlängerte DOTS-Therapie (>8 Monate) der 39 der 126 (31%) H<sub>R</sub>-Patienten dauerte im Durchschnitt 10 Monate. In der H<sub>S</sub>-Gruppe (n=125) erhielten fünf Patienten eine Therapie über 9 Monate (5 von 125; 4%). Beide Gruppen zeigten einen hundertprozentigen Therapieerfolg.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die H<sub>R</sub>-Gruppe bei einer FLD-Therapie von 8 Monaten oder weniger einen höheren Anteil an Therapieabbrüchen, Rezidiven, Therapieversagern und Verstorbenen aufwies als die H<sub>S</sub>-Gruppe.

## 4.4 Ergebnisse der Hr-Gruppe versus MDR

Die Patienten mit Hr-TB zeigten in fast allen Subgruppenanalysen signifikant bessere Therapie - Outcomes als die Patienten mit MDR-TB (Abb. 14).

Abbildung 14: Therapieergebnisse der Hr- und MDR-TB Gruppe untergliedert nach Therapieform und Dauer



Von 206 Patienten mit MDR-TB bekamen 9 (4%) eine DOTS- oder verlängerte DOTS-Therapie mit FLD, 80 (39%) eine Zweitlinientherapie und 117 (57%) eine Zweitlinientherapie nach Therapieumstellung.

9 der 206 (4,4%) MDR-TB Patienten hatten eine FLD-Therapiedauer von 2 bis 8 Monaten. 78% (7 von 9) der MDR-TB Patienten, die nur eine Erstlinientherapie erhielten, zeigten am Ende der Behandlung ein schlechtes Therapieergebnis: 4 Patienten hatten ein Rezidiv, 2 waren *lost to follow-up* und einer war verstorben.

46 der 206 (22,3%) MDR-TB Patienten hatten eine SLD-Therapiedauer von 2 bis 8 Monaten. Nur einer von ihnen hatte ein günstiges Therapie - Outcome. 28 dieser 46 MDR-TB Patienten mit kurzer Therapie waren nicht initial mit FLD behandelt worden, 18 wohl. 15 der 28 (54%) MDR-TB Patienten ohne initialer FLD-Therapie hatten nach 5,5 Monaten die Therapie unterbrochen oder waren *lost to follow-up*, 6 (30%) waren im Durchschnitt nach 4 Monaten verstorben, 6 (21%) hatten ein Rezidiv und einer (4%) ein Therapieversagen.

Ähnlich schlechte Therapieergebnisse waren auch unter den 18 MDR-TB Patienten mit kurzer Therapie und initialer Gabe von FLD zu beobachten. 10 von ihnen (56%) hatten die Therapie

nach 6 Monaten unterbrochen oder waren *lost to follow-up*, 5 (28%) sind im Durchschnitt nach 5,5 Monaten verstorben und 2 (11%) hatten einen Rückfall. Die Therapieumstellung von FLD auf SLD erfolgte im Durchschnitt nach 1,6 Monaten. 16 von 18 (89%) in dieser Gruppe waren neue Fälle, 2 (11%) Patienten bekamen in der Vorgeschichte eine Standard-DOTS-Therapie.

42 der 206 (20,4%) MDR-TB Patienten hatten eine SLD-Therapiedauer von 8 bis 15 Monaten. Die Subgruppen mit (n = 29) und ohne Therapieumstellung von FLD auf SLD (n = 13) zeigten lediglich in 31% (9 der 29) und 23% (3 der 13) der Fälle ein positives Therapieergebnis. Das führende ungünstige Outcome unter den 13 Patienten ohne Therapieumstellung war *relapse*. Der Anteil der Rezidive an allen 10 schlechten Therapie - Outcomes unter Patienten ohne Therapieumstellung von FLD auf SLD war mit 50% (5 der 10) höher als an allen schlechten Outcomes der SLD-Therapie nach Therapieumstellung von FLD auf SLD (1 von 20;  $\chi^2=8.99$ ;  $p\text{-value} = 0.0027$ ). Der prozentuelle Anteil an vorbehandelten Patienten lag in der Subgruppe mit reiner SLD-Therapie bei 85%, in der Subgruppe von Patienten mit initialer FLD-Therapie bei 24%.

109 der 206 (52,9%) MDR-TB Patienten hatten eine SLD-Therapiedauer von 15 bis 31 Monaten. Der Anteil an positiven Ergebnissen war in der Subgruppe mit SLD-Therapie von Anfang an (n = 39) etwas niedriger als in der Gruppe mit Therapiewechsel von FLD auf SLD (n = 70) (77% vs. 84%). Unter den 39 Patienten mit reiner SLD-Therapie waren mehr vorbehandelte Patienten, als unter den 70 Patienten mit Therapiewechsel (81% versus 22%). 7 von 11 Patienten (64%) mit Therapiewechsel und schlechtem Outcome hatten ein Therapieversagen, während nur 2 von den 9 Patienten (22%) ohne Therapieumstellung aber schlechtem Outcome ein Therapieversagen hatten (2 der 9 Patienten; 22%). Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant ( $\chi^2=1.37$ ;  $p\text{-value} = 0.24$ ). In der Subgruppe mit reiner SLD-Therapie zeigte sich der Anteil an Rezidiven mit 44% (4 von 9) fast zweimal höher als in der Subgruppe mit Therapiewechsel (18%; 2 von 11 Patienten). Die Therapieumstellung auf SLD bei Patienten, die initial Standard-DOTS-Therapie bekommen hatten, erfolgte im Durchschnitt nach 2,5 Monaten.

#### **4.5 Auswirkung des HIV auf die Therapieergebnisse bei HR- und MDR-TB.**

361 von 379 (95%) durchgeführten HIV-Testungen waren negativ, 18 (5%) positiv. Bei 78 von 457 (17%) Patienten waren die HIV- Testergebnisse nicht verfügbar. 13 von 18 (72%) HIV positiven Patienten waren an einer MDR-TB erkrankt. Die Heilungsrate der HIV-positiven MDR-TB Subgruppe war sehr niedrig. Bei 10 von 13 Patienten mit MDR-TB und HIV-



Koinfektion zeigte sich ein schlechtes Therapieergebnis: 4 von 13 (31%) hatten einen Rezidiv, 2 von 13 (15%) sind verstorben, weitere 2 haben die Therapie unterbrochen, jeweils ein (8%) Patient war *lost to follow-up*, bzw. hatte einen *treatment failure*. Der Anteil an *relapses* war mit 11% und der an Verstorbenen mit 5% in der HIV-negativen Gruppe dreimal niedriger als in der Gruppe der HIV-positiven Patienten. In den H<sub>S</sub>- und H<sub>R</sub>-Gruppen hatten zwei, bzw. drei Patienten jeweils eine begleitende HIV-Koinfektion. Alle Patienten der ersten Subgruppe hatten nach 7,5 sowie der zweiten Subgruppe nach 12 Monaten ein positives Therapie - Outcome.

#### **4.6 Molekularbiologischer Nachweis von Antibiotikaresistenzen in der H<sub>R</sub>- und MDR Gruppe und die häufigsten Genmutationen**

In der H<sub>R</sub>-Gruppe wurde bei 63 von 126 (50%) Patienten kein und bei den anderen 63 (50%) ein molekularbiologischer Test (mDST) auf INH-Resistenz durchgeführt. Bei 17 von den Patienten ohne mDST auf INH-Resistenz (27%) lagen aber Ergebnisse der RIF-Testung vom Xpert MTB/RIF vor.

57 der 63 (90,5%) Isolate mit mDST auf INH-Resistenz hatten eine isolierte Mutation im *katG*-Gen, 5 (7,9%) eine kombinierte *inhA*- / *katG*- und nur ein Isolat (1,6%) eine isolierte *inhA*-Mutation. 28% (16 der 57) H<sub>R</sub>-TB Patienten mit isolierter *katG*-Mutation hatten am Ende der Therapie ein schlechtes Therapie - Outcome. Therapieversagen und Rezidiv sind jeweils in 5,3% aufgetreten. Bei der kombinierten *inhA*- / *katG*-Mutation betrug der Anteil an schlechten Resultaten 40% (2 von 5): jeweils ein Fall von Therapieversagen und Rezidiv. Die *M. tuberculosis* Isolate der H<sub>R</sub>-Patienten mit schlechtem Therapieergebnis (n = 22) hatten fast alle (90,9%) Mutationen im *katG* Gen. Lediglich bei 2 Isolaten lag eine kombinierte *inhA*- / *katG*- Mutation vor. Bemerkenswert war, dass die gesamte Therapiedauer bei Patienten mit durchgeführter INH- und RIF-Testung um 2,5 Monate kürzer war (9,8 vs. 12,3 Monate) als bei Patienten ohne Testung. Von den 206 MDR-TB Patienten lagen für 109 (53%) keine INH-Resistenzdaten vor. Die Isolate der 97 getesteten Patienten hatten alle eine Mutation im *katG*-Gen: 76 % (74 von 97) der Fälle isoliert und 24 % (23 von 97) kombiniert mit *inhA*-Mutation. Die MDR-Therapiedauer in der Subgruppe ohne INH-Testung war um einen Monat länger, als die Therapiedauer der Patienten in der Subgruppe mit INH-Testung (15,5 vs. 14,5 Monate).

## 5 Diskussion

Unsere Studie wurde in Bischkek, der Hauptstadt der Kirgisischen Republik durchgeführt. Kirgistan zählt zu den Ländern mit den höchsten TB-Inzidenz-Rate in der WHO-EURO Region und zu den 27 Ländern mit dem höchsten Anteil der RR- und MDR-TB in der Welt (38). Diese Studie hilft, eine bedeutende Wissenslücke in Zentralasien zu schließen, da in der Region gegenwärtig noch unbekannt ist, wie sich INH-Monoresistenz auf die klinischen Therapieergebnisse auswirkt. Die Daten dazu sind sehr begrenzt und klinische Studien zum Behandlungserfolg fehlen komplett.

Unsere Arbeit war eine retrospektive Kohorten-Vergleichsstudie, mit der wir die Wirkung der INH-Resistenz auf die Behandlungsergebnisse wie *cured, treatment completed, on treatment, lost to follow-up, treatment after lost to follow-up, relapse, treatment failure, death* bei Standard-DOTS- und alternativen Therapie-Regimen untersucht haben. Wir haben die Behandlungsergebnisse verschiedener Therapiestrategien (1. FLD-Therapie, 2. SLD-Therapie und 3. SLD nach Therapiewechsel) bei INH-sensibler ( $H_S$ )-, INH-resistenter ( $H_R$ )- und MDR-TB, die eine entsprechende Therapie im Studienzeitraum vom 01.01.2013 bis zum 01.07.2016 verglichen. Außerdem haben wir den Einfluss verschiedener Risikofaktoren, wie Kategorie der TB (neu oder vorbehandelt), HIV-Koinfektion, Ergebnisse der mikroskopischen Sputum Untersuchung, Dauer der Behandlung, Einfluss der zusätzlichen Resistenzen und INH-Genmutationen auf die Therapieergebnisse der INH-resistenten TB untersucht.

Unsere Arbeit zeigte, dass Patienten mit INH-resistenter TB ein höheres Risiko für ein negatives Therapieergebnis haben als Patienten mit INH-sensibler TB. Eine Therapiedauer von mehr als 8 Monate führte deutlich häufiger zu positivem Therapie - Outcome, als eine kürzere Therapie. FLD-Therapie erzielte bessere Ergebnisse als SLD-Therapie.

Frühere Arbeiten berichteten bereits über schlechtere Therapie - Outcomes von Isoniazid-monoresistenter versus voll sensibler TB. In einer 13 Jahre retrospektiven Surveillance-Studie des Europäischen *Centers of Disease Control* in Europa (87) wurde eine um 0,3 und in einer 2 Jahre prospektiven Studie in Peru (50) eine um 0,5 verringerte *odds-ratio* für positive Therapieergebnisse bei INH-Resistenz beobachtet. In Mexiko wurde über einen 15 jährigen, retrospektiven Beobachtungszeitraum eine 12-fach erhöhte *Hazard-Ratio* für schlechte Thera-

pieergebnisse bei INH-Resistenz berechnet (88). In einer prospektiven Studie in Tanzania hatten Patienten mit INH-resistenter TB ein 6-fach erhöhtes Risiko für ein schlechtes Therapieergebnis (89).

In unserer Studie war die *odds-ratio* für INH-resistente TB unabhängig für Therapie-Dauer und -Regime um 0,45 erniedrigt, um ein gutes Therapieresultat zu erzielen und lag damit deutlich schlechter als der vom ECDC für Europa publizierter Wert von 0,3 (87) und nahe an dem Wert von Peru. Eine mögliche Erklärung für die offenbar stärkere Auswirkung der INH Resistenz auf den Therapieerfolg könnte in der ökonomischen Gesamtsituation und der damit verbundenen Ausstattung der medizinischen Systeme der Länder liegen. Während Europa ein durchschnittliches, jährliches pro Kopf Brutto-Inlandsprodukt von 24.969 USD erwirtschaftet, erwirtschaften Peru und Kirgistan nur 6.978 bzw. 1.309 USD pro Kopf und Jahr (90). Sie werden damit beide von der Weltbank als *middle-income-countries* eingestuft, während die meisten der vom ECDC betreuten Länder als *high-income-countries* eingestuft werden (91). In 2017 investierten Peru 5,0%, Kirgistan 6,2% des Brutto-Inlandsprodukts in die Gesundheit. Peru hatte damit 348,9 USD, Kirgistan 81,0 USD pro Einwohner und Jahr für Gesundheitsausgaben zur Verfügung, während Europa im Durchschnitt 10% in die Gesundheit investierte und damit fast 2500 USD pro Einwohner und Jahr zur Verfügung hatte. Höhere Gesundheitsbudgets gehen mit besserer programmatischer Betreuung und individualmedizinischer Versorgung einher. Angesichts der 7- bzw. 30-fach niedrigeren Gesundheitsbudgets pro Einwohner im Vergleich zu Peru und Europa erscheint die um nur 0,15 schlechtere *odds-ratio* als in Europa und um 0,05 bessere als in Peru ein doch passables, wenn auch weiter verbesserungswürdiges Ergebnis.

## 5.1 Therapieresultate der H<sub>R</sub>- vs. H<sub>S</sub>-Gruppe nach FLD-Therapie

Unsere Studie zeigte ein hohes Risiko für ein schlechtes Therapie - Outcome bei Patienten mit INH-resistenter TB, die eine Erstlinientherapie von weniger als 9 Monate erhalten hatten. Ein systematisches Review beschrieb kürzlich, dass die Behandlung der INH-resistenten TB mit dem sechsmonatigen WHO-Standardschema DOTS zu Therapieversagen, Rezidiven und zum Erwerb weiterer Resistenzen in 11%, 10% bzw. 8% führte (46). Andere Studien legten nahe, dass Therapieregime, wie 2SRHZ – 6HE und 2RHZE – 6HE eine rund 30%ige Rate an schlechten Outcomes im Zweijahres-*follow-up* zur Folge haben können (98). Besonders Patienten mit kavitären Läsionen in der Röntgen-Thoraxaufnahme zeigten einen höheren Rezidiv-

Anteil, wenn sie sechsmonatige Behandlungsschemata mit Erstlinienmedikamenten erhielten (95). Das Risiko für die Entwicklung einer MDR-TB lag bei initialer INH-Resistenz und schlechtem Therapie - Outcome bei etwa 60% (51).

Das bereits zitierte systematische Review (46) zeigte außerdem, dass INH-resistente Patienten, die 6-9 Monate RIF, PZA und EMB erhalten haben, keinen signifikanten Unterschied zu Therapieergebnissen der INH-sensiblen Gruppe aufwiesen. Eine andere große Studie belegte, dass RIF-haltige Therapieregime mit drei oder mehr TB wirksamen Medikamenten für initial 4 Monate, gefolgt von einer Kombination aus RIF und einem anderen wirksamen TB-Medikament für mehr als 6 Monate bessere Resultate zeigten, als ein RIF-enthaltendes Regime mit weniger als drei wirksamen Medikamenten für 6 Monate (5). Eine umfassende Datenanalyse zeigte, dass ein länger als 6 Monate verabreichtes Regime (H)REZ mit höherem Therapieerfolg verbunden war, als Schemata mit 2HRESZ-1HREZ-5HRE (6). In Dänemark konnten mit einer Therapiedauer von durchschnittlich 249 Tagen (= 8,3 Monaten) 80% der Isoniazid-monoresistenten TB-Fälle erfolgreich mit FLD therapiert werden (92).

Auch unsere Studie zeigte den Benefit längerer FLD-Therapie bei H<sub>R</sub>-TB Patienten. Dieser trat wie in Dänemark ab einer Therapiedauer von 8 Monate auf.

Entsprechend der kirgisischen Richtlinie für das Management der arzneimittelresistenten Tuberkulose hatten dieses Therapieschema fast ausschließlich Patienten mit neu diagnostizierter TB und wenigen begleitenden Resistenzen erhalten, nicht aber Patienten mit einer TB in der Vorgeschichte (83).

## **5.2 Therapieresultate der H<sub>R</sub>- vs. H<sub>S</sub>-Gruppe nach SLD-Therapie**

Laut mehrerer Studien lässt sich das Therapie - Outcome der INH-Resistenten TB mit Fluorchinolonen verbessern (6, 92, 95, 96, 99). Ein optimales Behandlungsschema mit Zweitlinienmedikamenten konnte jedoch nicht gezeigt werden, da die Anzahl der verschiedenen Behandlungsschemata zum Vergleich oft nicht statistisch ausreichend war (99). In Kirgistan kamen multiple, z.T. sehr unterschiedliche Therapieregime zum Einsatz, was die Vergleichsanalyse der alternativen Therapieregime erschwerte. Die in der kirgisischen Leitlinie für das Management der arzneimittelresistenten Tuberkulose (83) angegebenen Kombinationsempfehlungen für H<sub>R</sub>-TB Therapie wurden zu einem großen Teil nicht eingehalten. Obwohl bei etwa einem Drittel aller H<sub>R</sub>-Patienten im Laufe der Behandlung zusätzlich ein Fluorchinolon verabreicht

wurde, gab es nur einen sehr geringen Anteil an Therapieregimen mit ausschließlich FLD plus Fq.

In unserer Studie haben wir die Ergebnisse der SLD-Therapie mit und ohne begleitende Erstlinienmedikamente untereinander verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass H<sub>R</sub>-TB-Patienten, die während der Behandlung keine Erstlinienmedikamente oder nur PZA als FLD erhalten haben, schlechtere Resultate am Ende der Therapie zeigten. Der Anteil an schlechten Outcomes war fast zweimal höher als in der Gruppe mit RIF. Das bestätigte die Resultate anderer Studien, in denen Patienten mit H<sub>R</sub>-TB bei kontinuierlicher Gabe von RIF bessere Therapieresultate aufwiesen (5, 95, 100).

Individuelle Therapiefindung und - Optimierung sind komplizierte Prozesse, die langjährige klinische Erfahrung, wissenschaftliches Training und Zugang zur Literatur erfordern. Für Kirgistan gab es bislang keine wissenschaftlichen Studien, die die Vorteile einzelner und Nachteile anderer Therapieregime bei den resistenten Formen der TB nachgewiesen hätten. Es gibt in Kirgistan keine allgemein zugängliche Bibliothek für Ärztinnen und Ärzte, in denen sie Studien anderer Länder nachschlagen könnten. Das wissenschaftliche Training in der Interpretation von Studienergebnissen und ihrer Einordnung unter die jeweils eigenen Bedingungen vor Ort findet erst seit wenigen Jahren und noch nicht ausreichend in der Fläche statt. Es sind deshalb dringend mehr nationale Studien zur Behandlung der H<sub>R</sub>-TB in Zentralasien erforderlich, um die Wirksamkeit standardisierter Therapieregime zu bestätigen, wobei Studien mit Fluorchinolonen besondere Beachtung geschenkt werden sollte.

### **5.3 Auswirkung einer Vorbehandlung sowie der Ergebnisse der Sputummikroskopie und mDST auf die Therapieresultate**

Eine frühere antituberkulöse Behandlung begünstigt bekanntermaßen die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen. Dies zeigte sich auch in mehreren Studien für die INH-Mono-Resistenz (101, 87, 93, 94). Darüber hinaus berichteten einige Autoren über schlechtere Therapieergebnisse für Patienten mit TB in der Vorgeschichte (9, 99, 89). Auch in unserer Studien-Kohorte hatten die Patienten mit TB in der Vorgeschichte ein um das 2,5-fache erhöhtes Risiko für ein schlechtes Therapieergebnis. Relative Risiko-Werte um die 2,5 wurden auch von anderen Autoren beobachtet (9, 99).

Der Anteil der verabreichten Zweitlinienmedikamente war unter vorbehandelten Patienten deutlich höher als unter neuen TB-Fällen. Die Ursache dafür liegt möglicher Weise in einer

Fehlinterpretation der kirgisischen Leitlinie für das Management resistenter TB, die wegen des häufigen Auftretens die Abklärung von Resistenzen gegen Antituberkulotika dringend empfiehlt, wenn Patienten in der Vorgeschichte bereits eine antituberkulöse Therapie erhalten hatten (83). Die Leitlinie empfiehlt allerdings nicht den kalkulierten Einsatz von SLD für diese Patienten, auch nicht bei Nachweis einer INH-Monoresistenz. Hier wäre offensichtlich eine Nachschulung des ärztlichen Personals des kirgisischen TB-Programms notwendig und hilfreich, um den unnötigen Einsatz von SLD zu reduzieren.

Unsere Arbeit zeigte zudem, dass bei der Mehrheit der mikroskopie-negativen Proben in der Kirgisischen Republik keine molekularbiologische Testung durchgeführt wurde. Patienten ohne mDST erhielten häufiger und länger eine Standard-DOTS-Therapie, als Patienten mit mDST. Da längst nicht alle Patienten in Kirgistan eine phänotypische Empfindlichkeitstestung erhalten und diese mehrere Wochen bis Monate dauert, bleibt die INH Resistenz zumindest über diese Zeit, häufig aber gänzlich unerkannt. Die Patienten erhalten dann ab der Konituitätsphase der Therapie eine faktische Monotherapie mit RIF, die bekanntlich mit einem hohen Risiko der Entwicklung einer MDR-TB einhergeht (46).

Aus diesen Konstellationen wird deutlich, weshalb eine ausführliche Anamnese und Durchführung der DST zumindest für INH und RIF für eine angemessene Behandlung von großer Bedeutung ist. Die Nukleinsäureamplifikationstests können die Diagnostik erheblich beschleunigen und werden in den aktuellen Leitlinien und in den neusten Studien in Kombination mit der Kultur ausdrücklich empfohlen (7, 29, 102, 103).

#### **5.4 Betrachtung der ungünstigen Therapie - Outcomes im Einzelnen**

Der überwiegende Grund für das ungünstige Therapie - Outcome war *treatment after lost to follow-up* und *lost to follow-up*. In ähnlichen Studien in anderen Ländern wurden Patienten mit diesen Therapie - Outcomes oft nicht in die Analyse mit einbezogen (50, 51, 89, 95-97). Zwei dieser Arbeiten berichten über einen Anteil von 16% und 19.7% derartiger Ereignisse (51, 96). Der Anteil an *treatment failure* lag in den meisten Studien zwischen 2,8% und 3,4% und entspricht unseren Resultaten (50, 89, 95-97). Die Anteile an letalen Ausgängen waren jedoch in publizierten Studien jedoch sehr variabel und reichten von 1% (51) bis 14% (95, 89). Der relativ niedrige Anteil der Therapie - Outcomes *death* und *lost to follow-up* in unserer Arbeit konnte dadurch begünstigt worden sein, dass wir 3,2% der Verstorbenen und 2,4%

der *lost to follow-up* als Bias ausgeschlossen hatten. Die uneinheitliche statistische Erfassung der letalen Ereignisse in Kirgistan könnte eine weitere mögliche Ursache sein.

## **5.5 Auswirkung einer HIV-Koinfektion auf die Therapieergebnisse**

Laut WHO-Bericht für 2017 wurde bei 89% der TB-Patienten in Kirgistan eine HIV-Testung durchgeführt; 4% der Patienten zeigten ein positives Testresultat (38). Ganz in Übereinstimmung damit, waren 95% der getesteten Patienten in unserer Studie HIV negativ, 5% positiv. Bei 17% waren in unserer Studie die HIV Ergebnisse nicht verfügbar. Die Gründe dafür waren sowohl fehlende Testung, als auch unvollständige Datenbanken und die Nutzung von separaten handschriftlich geführten HIV-Registern, die nie oder erst mit extremer Latenz mit den TB-Registern zusammengeführt wurden und zu denen wir keinen Zugang hatten.

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen nur wenige Studien zur Konvergenz von Tuberkulose und HIV-Infektion in Zentralasien vor (26). Die neusten Daten aus Kasachstan und anderen Nachbarländern zeigten eine höhere Prävalenz von MDR-TB bei HIV-positiven Patienten (104), was mit unseren Daten übereinstimmte. Laut einigen Studien prognostizierte eine HIV-Koinfektion nicht immer einen ungünstigen TB-Therapie - Outcome (51). Die Therapieerfolgsquote bei Patienten, die eine antiretrovirale Therapie (ART) während einer Tuberkulose-Behandlung erhielten, waren denen von HIV-negativen oder MDR-Patienten ähnlich (105) oder sogar etwas besser (106). Todesfälle bei begleitender ART traten weniger auf als bei Patienten ohne HIV-Infektion bei MDR-TB (105). In einer der Studien wurde es dadurch erklärt, dass die HIV-positiven Patienten mit ART eine relativ hohe mittlere CD4-Zellzahl hatten (51). Nicht durchgeführte antiretrovirale Therapie gehört dagegen zu den Faktoren, die mit einem schlechten TB-Therapie-Ergebnis assoziiert sind (106, 107).

In der Kirgisischen Republik fehlen ähnliche Studien, die den Einfluss einer HIV-Koinfektion auf den TB-Behandlungsablauf- und Dauer, sowie auf die Therapieergebnisse untersuchen. Wir können aus unseren Daten nicht ableiten, warum die Therapieerfolge bei den Patienten mit MDR-TB und HIV-Koinfektion in unserer Studie so schlecht waren (23% positives Outcome). Es können Effekte der kleinen Zahlen (nur 18 HIV-Koinfektionen) und fehlende Daten über die begleitende ART sein.

## 5.6 Molekularbiologischer Nachweis von Antibiotikaresistenzen und die häufigsten Genmutationen bei Isoniazid-Resistenz

Obwohl der GeneXpert MTB/RIF Assay 2011 erstmals im kirgisischen Strafvollzugssystem und im Juli 2012 auf der Ebene des primären Gesundheitssystems eingeführt wurde (108), gab es im Jahr 2014 im gesamten Land nur 7 Laboratorien, die mit GeneXpert MTB/RIF und zwei Labore, die mit GenoType MTBDR*plus* (HAIN Lifescience, Germany) ausgestattet waren (67). Bis 2017 hatte sich die Anzahl der Labore, die über schnelle Testverfahren via GeneXpert MTB/RIF verfügten, verdoppelt. Die Möglichkeiten für INH und RIF-Testung via GenoType MTBDR*plus* haben sich aber nicht verändert. Insgesamt nur 2 Labore im Norden und Süden des Landes (NRL im Nationalen TB Zentrum, sowie das Labor im Osh Oblast TB Hospital) verfügten weiterhin über die Möglichkeit der molekularbiologischen Resistenztestung (109). Diese Konstellation erzwang die Entwicklung eines aufwändigen Proben-Transportsystems, das aber nur unzuverlässig funktionierte (11). Das Fehlen kompetenter Arbeitskräfte in den Laboratorien und mangelhafte Wartungsarbeiten an den Laborgeräten führten oft zu erheblichen Verzögerungen bei der Übermittlung von Laborergebnissen an die behandelnden Ärzte und die Gesundheitsbehörden (67).

Eine kürzlich durchgeführte Studie belegte, dass Patienten ohne schnellen molekularbiologischen Nachweis einer INH-Resistenz eine höhere Rate an Therapieabbrüchen, Therapiefehlern und letalen Ausgängen aufwiesen, als Patienten mit mDST (96). Diese Aussage können wir mit unserer Studie nicht bestätigen. Eindeutig war jedoch, dass die Durchführung der mDST für INH eine positive Auswirkung auf die Länge der Therapie hatte. Zum Einen wurde die gesamte Therapiedauer um 2,5 Monate und zum Anderen die Dauer der empirischen Behandlung bis zur Therapieumstellung um einen Monat verkürzt.

Obwohl das TB-*dispenser* in Bischkek über die Möglichkeit der mDST via GenoType MTBDR*plus* im NRL verfügte, wurde bei 50 % der H<sub>R</sub>-TB Fälle kein molekularbiologischer Test auf INH-Resistenz durchgeführt. Der Xpert-MTB/RIF-Assay testet lediglich auf Rifampicin-Resistenz. Das führte dazu, dass Patienten mit INH-resistenter und RIF-sensibler TB im Durchschnitt 3 Monate lang eine empirische Standard-DOTS-Therapie erhielten, bis die Ergebnisse der phänotypischen DST zur Verfügung standen. In unserer Studie können wir nicht genau verfolgen, wie schnell die Ergebnisse der mDST die Zeit zum Anpassen der Medikation beeinflussen. Wir haben lediglich eine vor Ort durchgeführte Studie gefunden, die zeigte, dass durch Einsatz von GeneXpert MTB/RIF die mittlere Dauer bis zum Beginn der MDR-



TB-Behandlung von 20 Tagen im Jahr 2013 auf 10 Tage im 2014 gesunken war (108). Ein anderer Bericht aus dem Land (67) zeigte aber andere Verhältnisse.

Mithilfe der modernen Nukleinsäureamplifikationstests kann man nicht nur die Resistenzlage der Medikamente, sondern auch die der jeweiligen Resistenz zugrundeliegenden Mutationen vermitteln. Laut einer Studie tritt die globale Prävalenz der am häufigsten mit INH-Resistenz verbundenen Mutation im *katG*-Codon 315 in 64,2% auf. Dabei gibt es erhebliche geographische Unterschiede. Die höchste Prävalenz zeigt sich überwiegend in Südafrika und der Russischen Föderation (110). Rund 91% der INH-Resistenzen in der Kirgisischen Republik sind mit *katG*- (rund 89% von denen im Codon 315 Ser→Thr), 7% Proben mit *inhA*- Genmutationen vergesellschaftet (111, 112). Obwohl die INH-Mutationslage weltweit sehr gut erforscht ist, gibt es wenige Studien, die den Grad der phänotypischen INH-Resistenz in Bezug auf die klinischen Therapieresultate untersucht haben. Eine früher durchgeführte Arbeit legte nahe, dass die *katG* 315-Mutation mit einem ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert war (113). Daraufhin folgte eine Reihe von Arbeiten, die keinen Zusammenhang zwischen spezifischen Mutationen und den Therapieergebnissen von INH-resistenten TB-Fällen nachweisen konnten (50, 95, 97, 114). Die Arbeit von *Lempens et al* (114) hat Hinweise erbracht, dass TB-Bakterien mit isolierten *katG*- oder *inhA*-Mutationen sehr unterschiedliche MHK-Werte aufweisen können. Dabei war die Kombination von *inhA*- und *katG*-Mutationen mit dem höchstem Resistenzlevel assoziiert. Diese Kombination verlieh dem *M. tuberculosis* eine Resistenz, die selbst die höchsten pharmakodynamischen INH-Konzentrationen in der klinischen Anwendung überstieg (114). Diese Information ist für die Interpretation des Resistenzniveaus mittels mDST von großer Bedeutung. Sie kann die Entscheidung, ob die Kombinationsbehandlung mit Hochdosis-INH fortgesetzt werden soll oder nicht, beeinflussen.

Unsere Analyse deutete darauf hin, dass der Anteil an schlechten Therapieresultaten, wie *treatment failure* und *relapse* bei kombinierter *inhA*- / *katG*- Mutation höher war, als bei isolierter *katG*-Mutation. Da unsere Daten in dieser Hinsicht aber unvollständig waren, konnten wir keine genauen Aussagen zur Auswirkung einzelner Mutationen auf die Therapieergebnisse bei INH-resistenten TB Patienten treffen.

Angesichts der öfteren Anwendung von INH bei der Behandlung der INH-resistenter TB in Kirgistan sind dringend prospektive Studien zur Auswirkung der Mutationen auf die klinische Therapieergebnisse erforderlich. Diese Forschung würde die Verwendung von INH im klinischen Alltag optimieren und dadurch die Effektivität der TB-Behandlung verbessern.

## 5.7 Stärken und Limitationen der Studie

Unsere Studie weist einige Stärken, sowie einige Limitationen auf. Die Studie umfasste die Mehrheit der Isolate, die in Bischkek über einen Zeitraum von 5 Jahren auf das Vorliegen verschiedener Resistenzen getestet wurde. Das NRL verfügt über moderne Möglichkeiten der pDST und mDST für Erst- und Zweitlinienmedikamente. Das Labor wird regelmäßig von einem Supranational Reference Laboratory (SRL) qualitätsgesichert und überwacht. Außerdem wurde die Datenerhebung von einer russischsprachigen Doktorandin durchgeführt, was die Zusammenarbeit mit den einheimischen Ärzten und Labormitarbeitern enorm erleichterte.

Eine wichtige Limitation der Studie lag in der mangelhaft geführten oder zum Teil gar nicht vorhandenen Patientendatenbank. Die in den größeren Kliniken vorhandenen Datenbanken werden nur intern genutzt und sind nicht landesweit vernetzt. Das Meldesystem ist unvollständig und nicht verlässlich. Wir mussten deshalb jede handgeschriebene Akte einzeln studieren, was sicherlich mit dazu beitrug, dass einige Daten unvollständig blieben. Auch die Führung und Archivierung der handgeschriebenen Akte erfolgten im TB-*dispenser* recht unprofessionell, wodurch Patientenakten geschädigt und wichtige Daten und Befunde unleserlich wurden oder ganz verschwanden.

Des Weiteren war unsere Studie durch ihr retrospektives Design limitiert. Wir konnten keine Aussage darüber treffen, wie viel Prozent der Patienten im weiteren Verlauf ein Rezidiv erlitten haben oder verstorben sind und welche Therapieregime erfolgreicher waren.

Obwohl wir zeigen konnten, dass neue INH-resistente TB-Fälle, die länger als 8 Monate mit (INH), RIF, PZA und ETH behandelt wurden, gute Therapie - Outcomes hatten, kann auch aus unseren Daten kein optimales Behandlungsschema für H<sub>R</sub>-TB abgeleitet werden. Dafür war das Studien-Design nicht angelegt, die Anzahl der verschiedenen verwendeten Behandlungsschemata zum Vergleich zu groß und die Zahl der eingeschlossenen Patienten zu klein. Angesichts der hohen Prävalenz von INH-Resistenzen in Kirgisistan ist es wichtig, den Einfluss der INH-Resistenz auf die Behandlungsergebnisse besser zu erforschen. Zugleich ist es notwendig, die optimalen Therapieregime zur Behandlung INH-resistenter TB-Fälle zu definieren, sowie die Notwendigkeit und Vorteile der zusätzlichen Gabe von INH und SLD wie z.B. Pto, Cs und Pas zu erforschen.

## 5.8 Schlussfolgerungen aus Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse unserer Studie zeigen die Notwendigkeit tiefgreifender Reformen im Management der INH-resistenten TB in Kirgistan auf. Dafür müssen die vorliegenden Leitlinien klarer formuliert, an die neuen WHO Empfehlungen zum Management der INH-resistenten TB (3) angepasst und ihre Umsetzung im Land besser überwacht werden. Die TB-Ärztinnen und Ärzte des Landes sollten intensiv in der Behandlung der INH-resistenten TB (nach-) geschult werden. Zur Surveillance sollten regelmäßig ähnliche Studien wie diese durchgeführt werden, um die Compliance der Ärzte mit den Leitlinien kontinuierlich zu verbessern.

Die Anwendung moderner Nukleinsäureamplifikationstests zur schnellen Resistenzbestimmung sowohl für RIF, als auch für INH ist vor Einleitung der Therapie von entscheidender Bedeutung. Dafür bedarf es neuer Diagnostik-Konzepte, die über den TB- und RIF-Resistenznachweis mit Xpert MTB/RIF hinaus auch die schnelle, molekularbiologische INH-Resistenztestung mit einschließt. Am 16. Juli 2020 hat die Firma Cepheid den neuen Xpert MTB/XDR gelauncht (115). Mit diesem Kartuscentest können Resistenzen gegen INH, Fluorchinolone und die injizierbaren SLD abgetestet werden. Er könnte mit dem aktuell im Einsatz befindlichen Xpert MTB/RIF ultra wie folgt kombiniert werden:

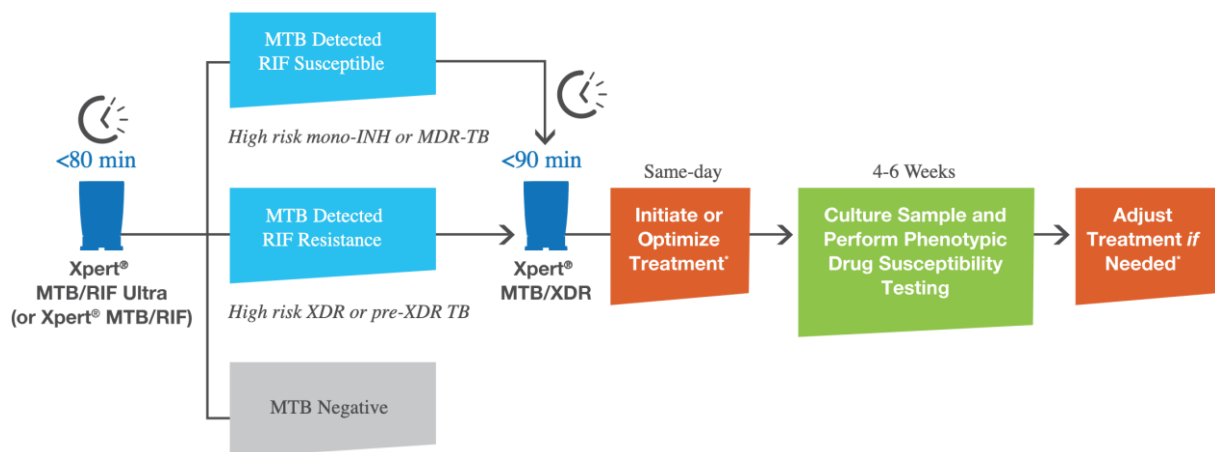


Abbildung 15: Mögliches Flussschema zur kombinierten RIF und INH Testung auf der GeneXpert Plattform (Quelle: <https://www.cepheid.com/en/tests/Critical-Infectious-Diseases/Xpert-MTB-XDR>)

Zunächst sollten Patienten mit dem Xpert MTB/RIF auf das Vorliegen einer TB untersucht werden. Weist er eine TB nach, wird sofort der Xpert MTB/XDR nachgeschaltet. Zeigt er eine INH Resistenz an, wird in Zusammenschau mit dem RIF Ergebnis im ersten Assay das optimale Therapieregime ausgewählt. Die Effektivität dieses Workflows muss für Kirgistan in

einer entsprechenden Studie nachgewiesen werden. Erweist es sich als praktikabel und wirksam, müssten die nationalen Leitlinien entsprechend angepasst, der Roll-out des Tests geplant und umgesetzt werden.

Alternative Assays wurden auch von anderen Firmen in den letzten Jahren auf den Markt gebracht (116). Der BD-MAX MTB-RIF (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey, USA) testet in einem vollautomatisierten Kartuschensystem gleichzeitig sowohl auf TB, als auch auf INH und RIF Resistenz und ist für Mitteldurchsatz-Laboratorien mit bis zu 100 Tests am Tag geeignet. In gleicher Weise testet der HAIN Fluorotype MTBDR (HAIN-Bruker, Nehren, Deutschland) sowohl auf TB, als auch auf INH- und RIF-Resistenz im Mittel- bis Hochdurchsatz-Format, ist aber nur semiautomatisiert, weil er genau wie der ABBOTT Real-Time MTB INH/RIF Assay (ABBOTT, Chicago, Illinois, USA) noch einen manuellen Schritt beim Test-Ansatz benötigt. Letzterer sucht nur dann in einem Reflex-Mode nach Resistenz-Genen, wenn er MTB nachgewiesen hat. Der Hochdurchsatz-Roche Diagnostics cobas® MTB-RIF/INH (Roche, Penzberg, Deutschland) wendet einen ähnlichen Reflex-Mode an, führt den gesamten Workflow aber vollautomatisiert durch. Er läuft auf dem Cobas 6800 oder 8800 System, das sich erst ab einer Zahl von mehreren Hundert Tests am Tag rentiert. Einige dieser Assays wurden bereits in Diagnostikstudien evaluiert und head-to-head verglichen (117-120). Die Anwendbarkeit all dieser Plattformen muss aber noch unter den besonderen Bedingungen Zentralasiens untersucht werden. Entsprechende Studien werden derzeit in Kooperation vom WHO Supranationalen Referenz-Labor Gauting, USAID (Washington, USA), dem Global Fund (GFATM, Genf, Schweiz) und dem Turkmenischen TB-Programm in Ashgabat vorbereitet. Sie werden voraussichtlich in 2021 starten und werden helfen, alternative Systeme zur TB, RIF und INH Testung gezielt und mit größter Effizienz in Zentralasien, inklusive Kirgistan einzusetzen. Die Daten dieser Studie bilden für die Studienplanung und den späteren Roll-out-Plan eine wichtige Grundlage.

# Literatur

1. Tuberkulose. RKI-Ratgeber. Berlin: Robert Koch Institut; 21.02.2013 [updated 30.03.2020].
2. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
3. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis Geneva: World Health Organization 2018.
4. Jenkins HE, Zignol M, Cohen T. Quantifying the burden and trends of isoniazid resistant tuberculosis, 1994-2009. PLoS One. 2011;6(7):e22927. doi: 10.1371/journal.pone.0022927.
5. Stagg HR, Harris RJ, Hatherell HA, Obach D, Zhao H, Tsuchiya N, et al. What are the most efficacious treatment regimens for isoniazid-resistant tuberculosis? A systematic review and network meta-analysis. Thorax. 2016;71(10):940-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208262.
6. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2018;6(4):265-75. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30078-X.
7. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, Novak SM, Rowlinson MC, Salfinger M, et al. Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. Clin Microbiol Rev. 2018;31(2). doi: 10.1128/CMR.00038-17.
8. Otto-Knapp R, Vesenbeckh S, Schonfeld N, Bettermann G, Roth A, Bauer T, et al. Isoniazid minimal inhibitory concentrations of tuberculosis strains with katG mutation. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(9):1275-6. doi: 10.5588/ijtld.16.0148.
9. Wang TY, Lin SM, Shie SS, Chou PC, Huang CD, Chung FT, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with low- and high-concentration isoniazid-monoresistant tuberculosis. PLoS One. 2014;9(1):e86316. doi: 10.1371/journal.pone.0086316.
10. Global tuberculosis report 2018. World Health Organization: Geneva. 2018.
11. Adambekova A, Adambekov, D. GenoTypeMTBDRplus Assay in the laboratory diagnosis of tuberculosis and its availability in the Kyrgyz Republic. Известия ВУЗов Кыргызстана. 2012:63-5.
12. Geschichte der Tuberkulose. Tuberkulose weltweit Ein globales Gesundheitsproblem im Fokus. 1. ed. Bielefeld: BUKO Pharma-Kampagne/Gesundheit und Dritte Welt e.V; 2016. p. 9-12.
13. Schmidt JM. Geschichte der Tuberkulin Therapie— Ihre Begründung durch Robert Koch, ihre Vorläufer und ihre weitere Entwicklung. Pneumologie. 1991:776-84.
14. Motamedi N. Molekularbiologischer Nachweis des Mycobacterium tuberculosis-Komplexes in altägyptischen Mumien unter besonderer Berücksichtigung neuer Evolutionstheorien. München: Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität; 2009.
15. Keers RY. Richard Morton (1637-98) and his Phthisiologia. Thorax. 1982;37(1):26-31.
16. Global tuberculosis report 2016. World Health Organization: Geneva. 2016.

17. Koch R. Die Ätiologie der Tuberkulose (Nach einem in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März 1882 gehaltenen Vortrage.) Berliner klinische Wochenschrift. 1882 Nr. 15: 428-45.
18. Vossen J. Tuberkulosefürsorge in Deutschland 1900 bis 1945. In: Forßbohm M, Loytved G, Königstein B, editors. Handbuch Tuberkulose für Fachkräfte an Gesundheitsämtern. Düsseldorf 2009. p. 19-47.
19. Tuberkulose und nicht tuberkulöse Mykobakteriosen heute. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M, editors.: Dustri-Verlag; 2011. p. 1-5.
20. Eckart WU. Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin. Heidelberg Springer; 2017.
21. Keshavjee S, Farmer E. Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine. N Engl J Med. September 6, 2012;367:931-6. doi: 10.1056/NEJMra1205429.
22. Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. Br Med J. 1948;2(4588):1009-15.
23. Cohn ML, Middlebrook G, Russell WF, Jr. Combined drug treatment of tuberculosis. I. Prevention of emergence of mutant populations of tubercle bacilli resistant to both streptomycin and isoniazid in vitro. J Clin Invest. 1959;38(8):1349-55. doi: 10.1172/JCI103910.
24. Steiner M, Chaves AD, Lyons HA, Steiner P, Portugaleza C. Primary drugresistant tuberculosis: report of an outbreak. . N Engl J Med. 1970;283:1353-8.
25. Kerksiek K. Tuberculosis: A long story with an open ending. September 22, 2009 [updated 30.10.2017]; Available from: [http://www.dzif.de/fileadmin/user\\_upload/Perspectives2009/September2009/TUBERCULOSIS\\_22\\_09\\_2009.pdf](http://www.dzif.de/fileadmin/user_upload/Perspectives2009/September2009/TUBERCULOSIS_22_09_2009.pdf).
26. Schluger NW, El-Bassel N, Hermosilla S, Terlikbayeva A, Darisheva M, Aifah A, et al. Tuberculosis, drug use and HIV infection in Central Asia: an urgent need for attention. Drug Alcohol Depend. 2013;132 Suppl 1:S32-6. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.012.
27. Safaryan M.D. NLT, Azizyan N.G. Clinical presentation, diagnosis and treatment in patients with HIV infektion in the Republik of Armenia. . Туберкулез и болезни легких. 2014;6:22-4. doi: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/86/87>.
28. Tuberkulose. RKI-Ratgeber für Ärzte. Berlin: Robert Koch-Institut; Überarbeitete Fassung vom Januar 2013 [updated 17.11.2017]; Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Epi-dBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Tuberkulose.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Epi-dBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html).
29. Schaberg T, al. e. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. . Pneumologie. 2017;(71):325-97.
30. Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.
31. Hof H, Dörries R. Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. Stuttgart 2014.

32. Behr J, Avsar K. Symptomatic diseases in pneumology. *Internist (Berl)*. 2013;54(10):1214-20. doi: 10.1007/s00108-013-3292-x.
33. Steffel J, Lüscher T. *Lunge und Atemwege*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
34. Doan TN, Eisen DP, Rose MT, Slack A, Stearnes G, McBryde ES. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: A latent-class analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188631. doi: 10.1371/journal.pone.0188631.
35. Hoffmann H, Avsar K, Gores R, Mavi SC, Hofmann-Thiel S. Equal sensitivity of the new generation QuantiFERON-TB Gold plus in direct comparison with the previous test version QuantiFERON-TB Gold IT. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(8):701-3. doi: 10.1016/j.cmi.2016.05.006.
36. Kang WL, Wang GR, Wu MY, Yang KY, Er-Tai A, Wu SC, et al. Interferon-Gamma Release Assay is Not Appropriate for the Diagnosis of Active Tuberculosis in High-Burden Tuberculosis Settings: A Retrospective Multicenter Investigation. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(3):268-75. doi: 10.4103/0366-6999.223860.
37. Schönfeld N. Isoniazid minimal inhibitory concentrations of tuberculosis strains with katG mutation. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016; 20(9):1275– 8
38. *Global Tuberculosis Report 2017*. World Health Organization: Geneva. 2017.
39. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(4):e17601. doi: 10.1371/journal.pone.0017601.
40. Stahlmann R, Lode H. *Antinfektive Pharmakotherapie* In: Weihrauch W, editor. *Internistische Therapie 2016/2017 (21 Auflage)*. München: Elsevier 2016. p. 252-65.
41. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines*. Geneva: WHO; 2010.
42. WHO report signals urgent need for greater political commitment to end tuberculosis. World Health Organization: Geneva. October 2017.
43. Hauer B, Castell S, Loddenkemper R. Resistente Tuberkulose Zunehmende Probleme und Lösungsansätze. *Der Pneumologe*. 2011;8(1):25-31. doi: DOI: 10.1007/s10405-010-0401-6.
44. Engagement der Bundesregierung gegen die weltweit tödlichste Infektionskrankheit Tuberkulose. Deutscher Bundestag; Drucksache 18/11835 03.04.2017 [updated 06.11.2017]; Available from: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/118/1811835.pdf>.
45. Hazbon MH, Brimacombe M, Bobadilla del Valle M, Cavatore M, Guerrero MI, Varma-Basil M, et al. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(8):2640-9. doi: 10.1128/AAC.00112-06.
46. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(2):223-34. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30407-8.

47. Kojda G. *Pharmakotherapie der Tuberkulose*. Düsseldorf: Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie, Heinrich-Heine-Universität; 2017. p. 77-100.
48. Dominguez J, Boettger EC, Cirillo D, Cobelens F, Eisenach KD, Gagneux S, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(1):24-42. doi: 10.5588/ijtld.15.0221.
49. Torres JN, Paul LV, Rodwell TC, Victor TC, Amallraja AM, Elghraoui A, et al. Novel *katG* mutations causing isoniazid resistance in clinical *M. tuberculosis* isolates. *Emerg Microbes Infect*. 2015;4(7):e42. doi: 10.1038/emi.2015.42.
50. Villegas L, Otero L, Sterling TR, Huaman MA, Van der Stuyt P, Gotuzzo E, et al. Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin-Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152933. doi: 10.1371/journal.pone.0152933.
51. Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher EM, Warren RM, Murray MB. Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2011;53(4):369-72. doi: 10.1093/cid/cir406.
52. Use of high burden country lists for TB by WHO in the post-2015 era. World Health Organization: Geneva.2015 [updated 27.12.2018]; Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/high\\_tb\\_burden/countrylists2016-2020.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/high_tb_burden/countrylists2016-2020.pdf).
53. Ulmasova DJ, Uzakova G, Tillyashayhov MN, Turaev L, van Gemert W, Hoffmann H, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 to 2011. *Euro Surveill*. 2013;18(42).
54. Tuberkulose: Neue Bedrohung. 2017 [updated 06.11.2017]; Available from: [http://www.medizinauskunft.de/artikel/aktiv/reisemedizin/18\\_03\\_tuberkulose.php](http://www.medizinauskunft.de/artikel/aktiv/reisemedizin/18_03_tuberkulose.php).
55. Zignol M, Van Gemert W, Falzon D, Sismanidis C, Glaziou P, Floyd K, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007–2010 *Bulletin of the World Health Organization* 2012 doi: 10.2471/BLT.11.092585.
56. Droznin M, Johnson A, Johnson AM. Multidrug resistant tuberculosis in prisons located in former Soviet countries: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174373. doi: 10.1371/journal.pone.0174373.
57. Zignol M, Dean AS, Falzon D, van Gemert W, Wright A, van Deun A, et al. Twenty Years of Global Surveillance of Antituberculosis-Drug Resistance. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1081-9. doi: 10.1056/NEJMSr1512438.
58. Mehdiyev R, Alikhanova N, Gurbanova E. HIV/tuberculosis/hepatitis C virus services for incarcerated populations in Azerbaijan and the Eastern Europe Central Asia region. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019;14(1):66-70. doi: 10.1097/COH.0000000000000513.



59. Rich JD, Beckwith CG, Macmadu A, Marshall BDL, Brinkley-Rubinstein L, Amon JJ, et al. Clinical care of incarcerated people with HIV, viral hepatitis, or tuberculosis. *Lancet*. 2016;388(10049):1103-14. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30379-8.
60. Tuberculosis in prisons. Geneva: WHO.
61. Leuze M, Isabaeva, E. Das Länder-Informationen-Portal. Kirgisistan. 2018 [updated 28.01.2019].
62. Toktogonova A. Charakteristik of drug resistance of the mycobacterial tuberculosis in the Kyrgyz Republik Universum: Medizin und Pharmakologie. 2017.
63. Sadowskaja J. Arbeitsmigration in Zentralasien. Sicherheitsgemeinschaft. 2016;(1):22-5.
64. Abaschin S. Postsowjetische Migration aus Zentralasien nach Russland. Neue Akteure in globalen Migrationsprozessen. *Zentralasien-Analysen*. 22.12.2017;(№ 120):2-5.
65. Ivanova L. Awareness of labor migrants from different regions about dangerous infectious diseases: HIV, STIS, Tuberculosis, Hepatitis (based on survey of foreign workers in St. Petersburg. Moscow Institute of Sociology of the Russian Academy of Sciences.; 24.09.2015 [updated 05.06.2018 ].
66. Peshkova V. Migrant Infrastructure in Russian Cities (the Case of Labour Migrants from Uzbekistan and Kyrgyzstan in Moscow). *Mir Rossii* (in Russian). 2015;24(2):129-51.
67. Review of tuberculosis prevention and care services in Kyrgyzstan. 30 June – 5 July 2014. Mission report In: v. d. Boom M, Mkrtchyan, Z., Nasidze, N, editor. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015.
68. Goncharova O, Denisiuk, O., Zachariah, R., Davtyan, K., Nabirova, D., Acosta, C., Kadyrov, A. Tuberculosis among migrants in Bishkek, the capital of the Kyrgyz Republic. *Public Health Action*. 21.09.2017;7(3):218–23. doi: <http://dx.doi.org/10.5588/pha.17.0002>.
69. Годовой отчёт о реализации проекта ПРООН в поддержку Правительства Кыргызской Республике финансируемого Глобальным Фондом для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией 2014 (Annual report on the implementation of the UNDP project in support of the Government of the Kyrgyz Republic funded by the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria 2014). Bishkek, Kyrgyzstan 2015. p. 69-94.
70. О медицинском страховании граждан в Кыргызской Республике (On medical insurance for citizens of the Kyrgyz Republic). Bishkek: Fund of Mandatory Medical Insurance under the Government of the Kyrgyz Republic; 1999-10-18, № 112 [updated 06.01.2018]; Available from: <http://foms.kg/page/medstrahovka>.
71. WHO. Review of tuberculosis prevention and care services in Kyrgyzstan 30 June – 5 July 2014 Mission report In: Europe WROf, editors. Copenhagen 2015.
72. Falkingham J, Akkazieva B, Baschieri A. Trends in out-of-pocket payments for health care in Kyrgyzstan, 2001–2007. *Health Policy Plan*. 2010;25(5):427-36.

73. Arnold M, Beran D, Haghparast-Bidgoli H. Coping with the economic burden of Diabetes, TB and co-prevalence: evidence from Bishkek, Kyrgyzstan BMC Health Services Research 2016;(16:118 ). doi: 16:118 10.1186/s12913-016-1369-7.
74. Regionales Sektorschwerpunktpapier. Gesundheit. Zentralasien. Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; 06.01.2010 [updated 17.11.2017]; Available from: [http://www.bishkek.diplo.de/contentblob/3026098/Daten/1071977/BMZ\\_Sektorschwerpunktpapier\\_Gesundheit.pdf](http://www.bishkek.diplo.de/contentblob/3026098/Daten/1071977/BMZ_Sektorschwerpunktpapier_Gesundheit.pdf).
75. Giuffrida A, Jakab M, Dale E. Toward Universal Coverage in Health: The Case of the State Guaranteed Benefit Package of the Kyrgyz Republic. . Washington2013.
76. Contry development cooperation strategy. FY 2015– FY 2019.: U.S. Agency for International Development; 2014.
77. Adambekova A, Adambekov D, Toigonbaeva V, Kadyrov A. Burden of tuberculosis in the Kyrgyz Rpublic. Vestnik KasNMU 2017;(№1):286-8.
78. Adambekova A, Adambekov D, Toigonbaeva V, Kadyrov A. Epidemiological aspects of tuberculosis in the Kyrgyz Republik 2011-2015 Vestnik KasNMU. 2016;(№4):455-9.
79. Adambekova AD. Эффективность применения современных молекулярно-генетических методов для диагностики туберкулеза и резистентных форм в условиях высокой распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в Кыргызской Республике. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. In: фтизиатрии Нц, editor. Бишкек2018. p. 213.
80. Kadyrov AS. Расширение использования новых противотуберкулезных препаратов и коротких режимов лечения в Кыргызской Республике. (Ausweitung des Einsatzes neuer Anti-TB-Medikamente und kurzer Behandlungsschemata in der Kirgisischen Republik). . 7 Symposium zur Tuberkulose-Behandlung Bishkek, Kirgisische Republik2018
81. Клиническое руководство по применению краткосрочных режимов и новых противотуберкулезных препаратов в лечении туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью. Klinische Richtlinie. Бишкек: Министерство здравоохранения Кыргызской Республики.; 2016.
82. Midterm Evaluation of USAID Defeat TB (DTB) Project in Kyrgyzstan. Washington2017.
83. Клиническое руководство по менеджменту лекарственно-устойчивого туберкулеза. Klinische Richtlinie. Бишкек: Министерство здравоохранения Кыргызской Республики.; 2013.
84. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014) Geneva2014.
85. Borriello G, Anderson R, Brunette W, Larson C, Sundt M, Beorse J. OpenDataKit - magnifying human resources through technology. open source; 2017. [updated 21.01.2018].
86. London School of Hygiene & Tropical Medicine. Open Data Kit @ LSHTM. . 2017 [updated 21.01.2018].

87. Karo B, Kohlenberg A, Hollo V, Duarte R, Fiebig L, Jackson S, Kearns C, Ködmön C, et al. Isoniazid (INH) mono-resistance and tuberculosis (TB) treatment success: analysis of European surveillance data, 2002 to 2014. *Eurosurveillance* Volume 24, Issue 12, 21/Mar/2019
88. Baez-Saldana R, Delgado-Sanchez G, Garcia-Garcia L, Cruz-Hervert LP, Montesinos-Castillo M, Ferreyra-Reyes L, et al. (2016) Isoniazid Mono-Resistant Tuberculosis: Impact on Treatment Outcome and Survival of Pulmonary Tuberculosis Patients in Southern Mexico 1995-2010. *PLoS ONE* 11(12): e0168955. doi:10.1371/journal.pone.0168955
89. Nagu TJ, Aboud S, Matee MI, Maeurer MJ, Fawzi WW, Mugusi F. Effects of isoniazid resistance on TB treatment outcomes under programmatic conditions in a high-TB and -HIV setting: a prospective multicenter study. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(3):876-81. doi: 10.1093/jac/dkw503.
90. <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>; zuletzt besucht 26. Juli 2020
91. <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>; zuletzt besucht 26. Juli 2020.
92. Bang D, Andersen P, Andersen A, Thomsen V. Isoniazid-resistant tuberculosis in Denmark: Mutations, transmission and treatment outcome. *Journal of infection.* Volume 60, Issue 6, June 2010, Pages 452-457 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.03.017>.
93. Glasauer S, Altmann D, Hauer B, Brodhun B, Haas W, Perumal N. First-line tuberculosis drug resistance patterns and associated risk factors in Germany, 2008-2017. 2019 Jun 12;14(6):e0217597. doi: 10.1371/journal.pone.0217597
94. Ruddy M, Balabanova Y, Graham C, Fedorin I, Malomanova N, Elisarova E, Kuznetznov S et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. *Thorax* 2005;60:130–135. doi: 10.1136/thx.2004.026922
95. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):59-68. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.008.
96. Cornejo Garcia JG, Alarcon Guizado VA, Mendoza Ticona A, Alarcon E, Heldal E, Moore DAJ. Treatment outcomes for isoniazid-mono-resistant tuberculosis in Peru, 2012-2014. *PLoS One.* 2018;13(12):e0206658. doi: 10.1371/journal.pone.0206658.
97. Romanowski K, Chiang LY, Roth DZ, Krajden M, Tang P, Cook VJ, et al. Treatment outcomes for isoniazid-resistant tuberculosis under program conditions in British Columbia, Canada. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):604. doi: 10.1186/s12879-017-2706-0.
98. Thai PVK, Ha DTM, Hanh NT, Day J, Dunstan S, Nhu NTQ, et al. Bacterial risk factors for treatment failure and relapse among patients with isoniazid resistant tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):112. doi: 10.1186/s12879-018-3033-9.

99. Lee H, Jeong BH, Park HY, Jeon K, Huh HJ, Lee NY, et al. Treatment Outcomes with Fluoroquinolone-Containing Regimens for Isoniazid-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(1):471-7. doi: 10.1128/AAC.01377-15.
100. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W, et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2009;6(9):e1000150.
101. Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, Jarlsberg LG, Grinsdale J, Kawamura LM, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(2):179-85. doi: 10.1086/595689.
102. Lombardi G, Di Gregori V, Girometti N, Tadolini M, Bisognin F, Dal Monte P. Diagnosis of smear-negative tuberculosis is greatly improved by Xpert MTB/RIF. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176186. doi: 10.1371/journal.pone.0176186.
103. Fan L, Li D, Zhang S, Yao L, Hao X, Gu J, et al. Parallel Tests Using Culture, Xpert MTB/RIF, and SAT-TB in Sputum Plus Bronchial Alveolar Lavage Fluid Significantly Increase Diagnostic Performance of Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis. *Front Microbiol*. 2018;9:1107. doi: 10.3389/fmicb.2018.01107.
104. Van den Hof S, Tursynbayeva A, Abildaev T, Adenov M, Pak S, Ismailov S. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping risk factors. *Eur Respir J*. 2015;45(2):567-9. doi: 10.1183/09031936.00131014.
105. Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9728):1798-807. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60492-8.
106. Bastard M, Sanchez-Padilla E, du Cros P, Khamraev AK, Parpieva N, Tillyashaykov M, et al. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193491. doi: 10.1371/journal.pone.0193491.
107. Mishkin K, Alaei K, Alikeyeva E, Paynter C, Aringazina A, Alaei A. Association between antiretroviral therapy and antitubercular drug resistance in TB treatment outcome among Kazakh TB/HIV co-infected patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;14:104-8. doi: 10.1016/j.jgar.2018.02.015.
108. Kurbaniyazova G, Joncevska M, Kalon S, Kalmambetova G, Mohr T, Toktogonova A, et al. Results of Xpert((R)) MTB/RIF implementation in Kyrgyzstan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(3):333-7. doi: 10.5588/ijtld.16.0191.
109. The program "Tuberculosis V" for 2017-2021. On the basis of the Law of the Kyrgyz Republic "On the Protection of the Population from Tuberculosis" "On the Protection of the Population from Tuberculosis" of May 18, 1998, No. 65. In: Republic MoHotK, editor. Bishkek2017.

110. Jagielski T, Bakula Z, Roeske K, Kaminski M, Napiorkowska A, Augustynowicz-Kopec E, et al. Mutation profiling for detection of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(12):3214-21. doi: 10.1093/jac/dkv253.
111. Isakova J, Sovkhovova N, Vinnikov D, Goncharova Z, Talaibekova E, Aldasheva N, et al. Mutations of *rpoB*, *katG*, *inhA* and *ahp* genes in rifampicin and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Kyrgyz Republic. *BMC Microbiol.* 2018;18(1):22. doi: 10.1186/s12866-018-1168-x.
112. Isakova J. Молекулярно-генетическая характеристика рифампицин- и изониазидустойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в различных регионах Кыргызской Республики. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета* 2008;8(4):20-3.
113. Huyen MN, Cobelens FG, Buu TN, Lan NT, Dung NH, Kremer K, et al. Epidemiology of isoniazid resistance mutations and their effect on tuberculosis treatment outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(8):3620-7. doi: 10.1128/AAC.00077-13.
114. Lempens P, Meehan CJ, Vandellannoote K, Fissette K, de Rijk P, Van Deun A, et al. Isoniazid resistance levels of *Mycobacterium tuberculosis* can largely be predicted by high-confidence resistance-conferring mutations. *Sci Rep.* 2018;8(1):3246. doi: 10.1038/s41598-018-21378-x.
115. <http://cepheid.mediaroom.com>. zuletzt besucht 26.08.2020
116. Kuhns M, Kohl T. Mikrobiologische Diagnostik der Tuberkulose; altbewährte und neue Verfahren. *Trillium Diagnostik.* 02/2020
117. Hofmann-Thiel S, Molodtsov N, Duffner C, Kadyrov A, Kalmambetova G, Kabirov O, Rajabov A, Parpieva N, Sayfutdinov Z, Vogel M, Vogel H, Antonenka U, Hoffmann H. Capacity of Abbott Real Time MTB RIF/INH to detect rifampicin- and isoniazid-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019 Apr 1;23(4):458-464. doi: 10.5588/ijtld.18.0615
118. Hofmann-Thiel S, Molodtsov N, Antonenka U, Hoffmann H. Evaluation of the Abbott RealTime MTB and Real Time MTB INH/RIF Assays for Direct Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex and Resistance Markers in Respiratory and Extrapulmonary Specimens. *J Clin Microbiol.* 2016 Dec;54(12):3022-3027. doi: 10.1128/JCM.01144-16. Epub 2016 Oct 12;
119. Hofmann-Thiel S, Plesnik S, Mihalic M, Heiß-Neumann M, Avsar K, Beutler M, Hoffmann H. Clinical Evaluation of BD MAX MDR-TB Assay for Direct Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex and Resistance Markers. *J Molecular Diagnostics.* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.06.013>;
120. Beutler M, Plesnik S, Mihalic M, Olbrich L, Heinrich N, Schumacher S, Lindner M, Koch I, Grasse W, Metzger-Boddien C, Hofmann-Thiel S, Hoffmann H. A pre-clinical validation plan to evaluate analytical sensitivities of molecular diagnostics such as BD MAX MDR-TB, Xpert MTB/Rif Ultra and FluoroType MTB. *PLoS ONE* 15(1): e0227215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227215>

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei nachstehenden Personen bedanken.

Mein besonderer Dank geht an Dr. Harald Hoffmann für die Entwicklung des Themas, die Unterstützung bei der Verfassung der Arbeit und die gesamte freundliche Betreuung.

Dem Kuratorium Tuberkulose in der Welt danke ich für die finanzielle Unterstützung während der Datenerhebung in Kirgistan.

Ein großes Dankeschön geht an Gulmira Kalmambetova, Dr. Abdylat Kadyrov, an das Pflege- und ärztliche Personal, sowie an das Sekretariat der Krankenhäuser und Mitarbeiter des NRL für die freundliche Hilfe bei der Datenerhebung vor Ort.

Für zusätzliche fachliche Unterstützung bedanke ich mich bei Dr. Korkut Avsar.

Danke an Katharina Kranzer und Franziska Freinberger für die Hilfe bei der Pflege der Daten und ihre Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Dr. Thomas Strasser bin ich zu besonderem Dank für die ehrliche Unterstützung in Form von Korrektur und Kritik verpflichtet. Danke an Gerd Richter dafür, dass Du in schwierigen Situationen stets für mich da warst. Ohne Euch, Eure Beharrlichkeit und Hilfe wäre das Medizinstudium gar nicht erst möglich gewesen.

# Anhang

## CRF

### Basisdaten

1.	Hospital		
2.	Labornummer		Lab_num
3.	TB-Registernummer		TB reg
4.	Datum der Datenextraktion (dd/mm/yyyy)	___/___/2017	Det

### Demographische Daten

Geschlecht	M	F	Sex
Geburtsdatum (dd/mm/yyyy)	___/___/___		Birthdat

### Klinikregister und Notizen

Kategorie		1 New patient		2 Retreatment		Cat
Falls Nachbehandlung, Jahr der ersten Therapie						
Typ der TB (erste Therapie)	1 full susceptible    2 Resistant, not MDR    3 H <sub>R</sub> – R <sub>S</sub> 4 MDR-TB					
TB Typ aktuell		1 pTB		2 EPTB    3 Complicated (military)		D_type
CXR	1 not done or recorded	2 infiltrate		3 cavity or multiple cavities		CXR
Sputummikroskopie		Pos		Neg		smear
HIV Status		Pos		Neg    unbekannt		HIV
Therapie start (dd/mm/yyyy)						Tx_start
Therapie stop (dd/mm/yyyy)						Tx_stop
Therapieregime	1 (HRZE) <sub>2</sub> – (HR) <sub>4</sub> 2 (HRZES) <sub>2</sub> – (HRE) <sub>5</sub> 3 (HRZE) <sub>2</sub> – (HRE) <sub>5</sub> 4 Sonstiges					regimen
Sonstiges Regime						Reg_other
Therapieergebnis	1 Cured    2 Treatment completed    3 Lost to follow-up    4 Death    5 Change of regimen    6 Relapse    7 Treatment failure					C_outcome
Falls Patient gestorben, Datum (dd/mm/yyyy)						

### Outcome verification

Folgeproben für Mikroskopie und / oder Kultur					Ja				Nein				Sample-Fu
Proben	Monat	Mikroskopie			Kultur								
Probe 1		Pos	Neg	unbekannt	Pos	Neg	unbekannt	Nicht durchgeführt				Sample_1	
Probe 2		Pos	Neg	unbekannt	Pos	Neg	unbekannt	Nicht durchgeführt				Sample_2	
Probe 3		Pos	Neg	unbekannt	Pos	Neg	unbekannt	Nicht durchgeführt				Sample_3	
Probe 4		Pos	Neg	unbekannt	Pos	Neg	unbekannt	Nicht durchgeführt				Sample_4	
Probe 5		Pos	Neg	unbekannt	Pos	Neg	unbekannt	Nicht durchgeführt				Sample_5	
Probe 6		Pos	Neg	unbekannt	Pos	Neg	unbekannt	Nicht durchgeführt				Sample_6	

Wurde Pat. nach dieser Episode nochmal behandelt?		Ja	Nein	Retest
Falls ja, Datum? (/mm/yyyy)		Von ____/____/____ bis ____/____/____		Retest_date
Basis der Therapie	1 Klinik und CXR	2 Sputum positiv	3 Kultur positiv	Retest_mic

#### Phenotypische Testung (pDST)

Datum (dd/mm/yyyy) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DST for - INH	Resistent	Sensibel	Nicht durchgeführt	pDST_INH
DST for - Rifampicin	Resistent	Sensibel	Nicht durchgeführt	pDST_R
DST for - Ethambutol	Resistent	Sensibel	Nicht durchgeführt	pDST_E
DST for - Streptomycin	Resistent	Sensibel	Nicht durchgeführt	pDST_S
DST for - Pyrazinamide	Resistent	Sensibel	Nicht durchgeführt	pDST_Z
DST for - Ofloxacin	Resistent	Sensibel	Nicht durchgeführt	pDST_O
DST for - Kanamycin	Resistent	Sensibel	Nicht durchgeführt	pDST_K
DST for - Amikacin	Resistent	Sensibel	Nicht durchgeführt	pDST_A
DST for - Capreomycin	Resistent	Sensibel	Nicht durchgeführt	pDST_C




#### GenoType – Molekultartestung

Date (dd/mm/yyyy) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Molecular DST INH	1 katG Mut	2 inhA Mut	3 unbekannt
Molecular DST RIF	1 rpoB Mut	2 unknown	



# Affidavit

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät		
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>				

Bykova, Irina

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Auswirkung der Isoniazid Resistenz auf die Behandlungsergebnisse einer Standard-DOTS und alternativer Therapieregime in der Kirgisischen Republik**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bad Tölz, 10.12.2020

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

Bykova, Irina

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand